08/54863

CSAB25401

Organizacion y Digitalizacion CSA Ltda

Industria y Comercio

SUPERINTENDENCIA

"SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO"
INVENTARIO

SOLICITUD

PATENTE DE INVENCIÓN

08-54863

21. EXPEDIENTE Nº

54. TÍTULO "FORMATOS DE ANTICUERPOS DE DOMINIO NO COMPETITIVOS QUE SE ENLAZAN A EL RECEPTOR DE INTERLEUCINA-1 TIPO-1"

51. CLASIFICACIÓN INTERNACIONAL A61K 39/395

71. SOLICITANTE DOMANTIS LIMITED

DOMICILIO MIDDLESEX, INGLATERRA

74. REPRESENTANTE LEGAL ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P.53.215

22. BOGOTÁ,D.C. 29 MAYO 2008

99

PETITORIO

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-054863- -00000-0000
Fecha: 2008-05-29 16:13:19 Dep: 2020 NUECREACION1
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1007

FORMULARIO UNICO DE SOLICITUD DE PATENTE
PCT
ENTRADA EN FASE NACIONAL 1 Julio 2008

(1) SOLICITUD DE:

☒ Patente de Invención ☐ Patente de Modelo de Utilidad

☒ Capítulo I. ☐ Capítulo II.

(2) SOLICITANTE (71)	Nombre: **DOMANTIS LIMITED** Dirección: 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra. Nacionalidad o Domicilio: Middlesex, Inglaterra. Lugar de Constitución: Inglaterra. Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	**IDENTIFICACION** C.C. ☐ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número _____
(3) REPRESENTANTE O APODERADO	Nombre: **ALICIA LLOREDA RICAURTE** Dirección: Calle 72 No. 5-83 Piso 5º, Bogotá, Colombia Teléfono: 3264270 Fax: 6069701 E-mail: jllcco@lloredacamacho.com	C.C. ☒ NIT ☐ C.E. ☐ Otro ☐ Cual _____ Número 39.690.713 TP 53.215
(4) INVENTOR(ES) (72)	Nombre: DREW, Philip, D.; DE WILDT, Rudolf, M.T.; TOMLINSON, Ian, M. y BASRAN, Amrik. Dirección: 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG. Nacionalidad o Domicilio: Reino Unido.	

(5) PCT (86)

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/004471 Fecha: 30/11/06

Publicación Internacional No. WO 2007/063308 A3 Fecha: 07/06/07

(6) Título (54) "FORMATOS DE ANTICUERPOS DE DOMINIO NO COMPETITIVOS QUE SE ENLAZAN CON EL RECEPTOR DE INTERLEUCINA-1 TIPO-1"

(7) Clasificación Internacional (51) A61K 39/395

(8) Prioridad SI ☒ NO ☐	(33) País de Origen	(32) Fecha	(31) Número de Solicitud
	US	01/12/05	60/742,062

(9) Comprobante de Pago No. 08-40.068 **Fecha:** Mayo 20 de 2008

(10) **ANEXOS**

- [x] Comprobante de pago de la tasa de presentación de la solicitud.
- [x] Documento que acredita la existencia y representación legal cuando el solicitante sea persona jurídica.
- [x] Documento de Representación Legal.
- [ ] Documento de cesión del inventor al solicitante o a su causante.
- [ ] Declaraciones
- [ ] Copia de la solicitud internacional. (Resumen, descripción, reivindicaciones)
- [x] Traducción de la solicitud internacional al castellano. (Resumen, descripción, reivindicaciones, dibujos)
- [ ] Copia del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] Traducción del reporte preliminar internacional sobre patentabilidad.
- [ ] De ser el caso, copia del contrato de acceso.
- [ ] De ser el caso, documento que acredite la licencia o autorización de uso de conocimientos tradicionales de las comunidades indígenas.
- [ ] Arte Final 12X12.
- [ ] De ser el caso, información sobre otras solicitudes de patente o títulos obtenidos en el extranjero por el mismo titular o su causante, relacionados parcial o totalmente con la invención de esta solicitud.
- [ ] De ser el caso, modificaciones efectuadas a la solicitud internacional.
- [x] Otros: Reporte de Búsqueda Internacional con su traducción, Publicación con su traducción, Notificación de cambio de dirección del solicitante con su traducción, Opinión Escrita con su traducción y Listado de Secuencias.

(11) **FIGURA CARACTERISTICA:**

(12) Solicito la concesión de la patente,

NOMBRE: ALICIA LLOREDA RICAURTE

FIRMA:

C.C. 39.690.713 Usaquén T.P. 53.215

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

NIT : 800176089-2

RECIBO OFICIAL DE CAJA : 08 - 40,068
FECHA : MAYO 20 DE 2008

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-054863- -00000-0000
Fecha: 2008-05-29 16:13:19 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1007

C O N S I G N A C I O N

DEPOSITANTE	TIPO PAGO	BANCO	CUENTA	No. PAGO	FECHA PGO	Vr. PAGO
LLOREDA Y CIA S. A	CONSIGNACION	BANCO DE BOGOTA	062754387	574686	20/05/2008	13,600,200.00

C O N C E P T O

CANT.	RENTISTICO	CONCEPTO		TOTAL CONCEPTO
1	50005-01-01 SOLICITUDES	1	TRAMITES DE SOL. DE PATENTE DE IN	501,000.00
			TOTAL : $	501,000.00

SON: QUINIENTOS UN MIL PESOS

RESPONSABLE : _____

RECIBO DE CAJA APLICADO AL EXPEDIENTE No._____

MFR

ANEXO

El documento que acredita la calidad de REPRESENTANTES LEGALES en Bogotá de los doctores **ALICIA LLOREDA** y/o **GUSTAVO TAMAYO** y/o **IGNACIO SANTAMARIA** y/o **ENRIQUE ALVAREZ** para TODOS LOS ASUNTOS RELACIONADOS CON LA PROPIEDAD INDUSTRIAL de la sociedad peticionaria, que faculta a cada uno de dichos abogados para actuar individualmente, se esta presentando con esta solicitud. En consecuencia, ruego a usted reconocer la personería de cada uno de dichos Representantes Legales para actuar dentro del presente expediente, a fin de que cualquiera de ellos pueda intervenir en cualquier tiempo respecto de la solicitud en él contenida.

ALICIA LLOREDA RICAURTE
T.P. No. 53.215

TRADUCCION OFICIAL No. 2007-06-16-455

DE UN DOCUMENTO ESCRITO EN INGLES

Certificado Notarial, documento también escrito en español.

APOSTILLA

(Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961)

Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte

1. País: Reino Unido de la Gran Bretaña e Irlanda del Norte
   Este documento público
2. ha sido firmado por James Kerr Milligan
3. actuando como Notario Público
4. lleva el sello/estampilla de dicho Notario Público

Certificado

5. en Londres
6. el 10 de mayo de 2007
7. por el Secretario de Estado Principal de Su Majestad para Asuntos Exteriores y de la Comunidad de Naciones
8. Número: **H381888**
9. Sello/estampilla: Sello de la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth
10. Firma: (ilegible) R. Shilton
    Por el Secretario de Estado

Si este documento se va a usar en un país que no es parte de la Convención de La Haya del 5 de octubre de 1961, debe presentarse a la sección consular de la misión que representa a ese país. Una apostilla o certificado de legalización únicamente confirma que la firma, sello o estampilla sobre el documento es autentica. No significa que los contenidos del documento sean

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/ 89 MINJUSTICIA

NOTA ESCOBAR DE TAMAYO

COMO NOTARIO SEXTO (6) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA

23 NOV 2007

PABLO MENDEZ BARAJAS
NOTARIO (E)

correctos o que la Oficina de Asuntos Exteriores y del Commonwealth apruebe los contenidos.

Poder de Representación Legal, documento escrito en inglés y en español.

Traducido según mi mejor saber y entender, este día 19 de junio de 2007, en la ciudad de Bogotá, D.C., por Anita Escobar de Tamayo, Traductora Oficial, Res. 2177 de 1989, Ministerio de Justicia, República de Colombia.

TRADUCTORA OFICIAL
RES. 2177/89 MINJUSTICIA
ANITA ESCOBAR DE TAMAYO

EL NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HACE CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 NOV 2007
PABLO MENDEZ RAMIREZ
NOTARIO (E)

Yo, el infrascrito, **James Kerr MILLIGAN**, Notario Público de la Ciudad de Londres, Inglaterra, por la Autoridad Real debidamente admitido y juramentado,

C E R T I F I C O:

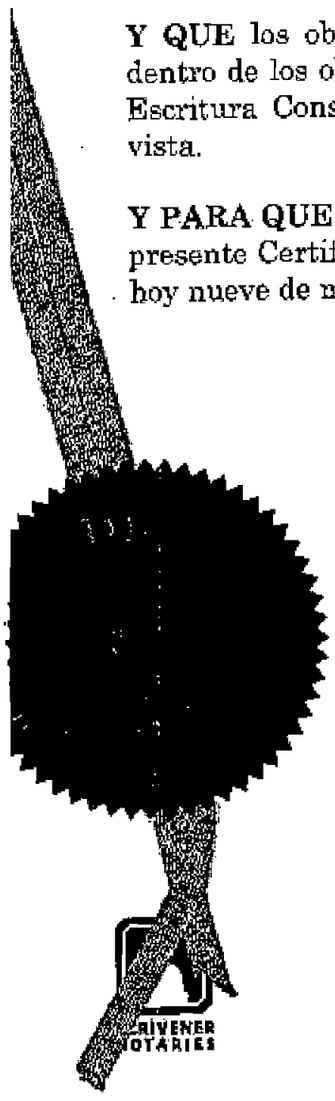
QUE es auténtica la firma suscrita al pie del adjunto Poder, por ser del puño y letra del Señor Don **Peter John GIDDINGS**, cuya identidad me consta, Apoderado de la Sociedad inglesa denominada **"DOMANTIS LIMITED"**, sociedad privada de responsabilidad limitada debidamente constituída, organizada y existente de acuerdo con la ley inglesa, en actual funcionamiento, e inscrita en la Oficina de Registro de Sociedades de Inglaterra y Gales bajo el número **3907643**, con domicilio social en 980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, Inglaterra;

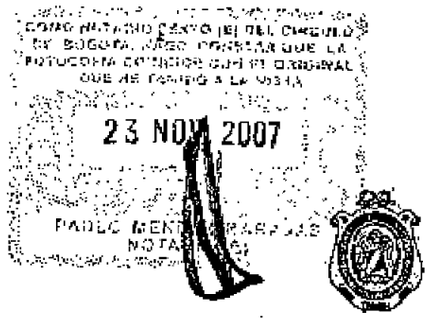
QUE el citado Señor Don **Peter John GIDDINGS** está debida y suficientemente autorizado para firmar documentos de esta clase, en virtud del Poder otorgado en su favor por la referida Sociedad fechado el 13 de marzo de 2007, una copia del cual he tenido a la vista;

Y QUE los objetos para los cuales se otorgó dicho Poder se encuentran dentro de los objetos o actividades de la citada Sociedad, de acuerdo con la Escritura Constitutiva y los Estatutos Sociales, los cuales he tenido a la vista.

Y PARA QUE CONSTE donde y como convenga y fuere necesario expido el presente Certificado que firmo y sello en dicha Ciudad de Londres, el día de hoy nueve de mayo del año dos mil siete.

James Kerr MILLIGAN
Notario Público de Londres, Inglaterra





APOSTILLE

(Convention of 5 October 1961 / Convention de La Haye du 5 octobre 1961)

UNITED KINGDOM OF GREAT BRITAIN AND NORTHERN IRELAND

1. United Kingdom of Great Britain and Northern Ireland
Royaume-Uni de Grande-Bretagne et d'Irlande du Nord

This public document / Le présent acte public

2. has been signed by **James Kerr Milligan**
a été signé par

3. acting in the capacity of **Notary Public**
et en qualité de

4. bears the seal/stamp of **The Said Notary Public**
est revêtu du sceau/timbre de

COTEJO CON EL SEXTO (6) DEL CIRCULO
HACE CONSTAR QUE LA
FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL
QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 NOV 2007
PABLO MEN[illegible]Z BARAJAS

Certified/Attesté

5. at/à **London**
6. the/le **10 May 2007**
7. by/par **Her Majesty's Principal Secretary of State for Foreign and Commonwealth Affairs /**
Secrétaire d'Etat Principal de Sa Majesté aux Affaires Etrangères et du Commonwealth.

8. No/sous No **H381888**

9. Seal/stamp: **COMMONWEALTH OFFICE**

10. Signature: **R Shilton**

For the Secretary of State / Pour le Secrétaire d'Etat

This document is to be used in a country which is not party to the Hague Convention of 5 October 1961 and should be presented to the consular section of the mission representing that country. An FCO legalisation certificate only confirms that the signature, seal or stamp on the document is genuine; it does not mean that the contents of the document are correct or that the Foreign & Commonwealth Office approves of the contents.

D 6000 20

Domantis Limited

domiciled at

980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB
(formerly of 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG, GB)

hereby appoint, ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, of Bogota, Colombia, with offices in said town, Calle 72 No. 5-83, Sixth Floor, our true and legal representatives in Bogotá, with power to receive notifications and to appoint judicial or extrajudicial agents, so as to comply with paragraph 1o. of article 543 of decree 410 of 1971.

Doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, or the agents by any one of them appointed, are especially empowered to represent us before the administrative, judicial or police authorities of Colombia, in all proceedings pertaining to industrial property, for which purpose we authorize them to take before the said authorities all the necessary steps for the said end; to file petitions, declarations, claims, recourses and withdrawals, to draw up specifications; to file amendments, to limit the scope of applications, file oppositions; file cancellations total or partially waive registrations, to pay all installments and effect all other payments prescribed by law; to receive proper receipts, to comply with all other requirements and, in short, to take all those measures which they may deem fit for the protection of our interests; and in case of opposition, where the proceedings be passed over to the courts, we authorize said agents to act on our behalf, as complainants as well as defendants, before the competent judges, with full powers to make arrangements, to submit to arbitrators, to desist, to collect, to appeal and, in short, with all such further powers as may be required, and we hereby declare from now on as valid and good all that said representatives and/or the agents by any one of them appointed may do for our benefit.

We also authorize doctors ALICIA LLOREDA and/or GUSTAVO TAMAYO and/or IGNACIO SANTAMARIA and/or ENRIQUE ALVAREZ, to apply for protocolization of this document and of any power of attorney by any one of them conferred in our name, before the Office of Industrial Property.

Given and signed this - 8 MAY 2007

Peter John GIDDINGS
Attorney and Authorised Official

NOTA RY SHOULD EXECUTE OTHER SIDE

COMO NOTARIO SEXTO (E) DEL CIRCULO DE BOGOTA, HAGO CONSTAR QUE LA FOTOCOPIA COINCIDE CON EL ORIGINAL QUE HE TENIDO A LA VISTA
23 NOV 2007
NOTARIO (E)

ós abajo firmados,

Domantis Limited
Una sociedad organizada y existente bajo las leyes de Inglaterra.

)n domicilio en
980 Great West Road, Brentford, Middlesex TW8 9GS, GB.

)mbramos por el presente a ALICIA LLOREDA y/o USTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA o ENRIQUE ALVAREZ, domiciliados en Bogotá, olombia, con oficinas en dicha ciudad, Calle 72 No. 83, piso 6o., nuestros representantes legales y erdaderos en Bogotá, con facultades para recibir otificaciones y nombrar apoderados judiciales o ctrajudiciales, con el fin de dar cumplimiento al arágrafo 1o. del artículo 543 del decreto 410 de 971.

Los doctores ALICIA LLOREDA y/o GUSTAVO AMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE LVAREZ, o los apoderados que cualquiera de ellos esigne, quedan especialmente facultados para epresentarnos ante las autoridades colombianas, dministrativas, judiciales o de policía, en todos los ámites relativos a la propiedad industrial, a cuyo fecto les facultamos para dar ante dichas utoridades todos los pasos necesarios al objeto ndicado; elevar solicitudes, declaraciones, reclamos, ecursos y presentar desistimientos; formular escripciones, enmiendas, limitar el alcance de las olicitudes, presentar oposiciones y apelaciones; nstaurar cancelaciones, renunciar total o arcialmente a los registros, abonar todos los mpuestos y cuotas y efectuar todo otro pago eterminado por la ley; recibir todos los documentos valores, dando el descargo respectivo; llenar ualesquiera otros requisitos y tomar, en fin, todas as medidas que creyeren conducentes al resguardo e nuestros intereses; y en caso de producirse posición, pasando los antecedentes a los ibunales, quedan facultados para tomar ntervención como demandantes o demandados ante os jueces que sean competentes, pudiendo transar, ometer a árbitros, desistir, percibir y apelar, con odas las demás facultades que resulten necesarias, por el presente declaramos desde ahora válido y ueno cuanto dichos representantes y/o los poderados que cualquiera de ellos nombre hicieren n nuestro beneficio.

Asimismo, facultamos a los doctores ALICIA LOREDA y/o GUSTAVO TAMAYO y/o IGNACIO SANTAMARIA y/o ENRIQUE ALVAREZ, para olicitar en la Oficina de Propiedad Industrial la rotocolización de este documento y de cualquier oder que cualquiera de ellos otorgue a nombre uestro.

)ado y firmado 8 mayo, 2007

2

Industria y Comercio
SUPERINTENDENCIA

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
DIVISION DE NUEVAS CREACIONES
EXTRACTO PARA PUBLICACIÓN
SOLICITUD DE PATENTE DE INVENCIÓN PCT

(21) N° de solicitud:	(51) Int Cl: A61K 39/395
(22) Fecha de solicitud: 29-05-08	(71)Solicitante(s) **DOMANTIS LIMITED**
(30) Prioridad (31) ***No. Prioridad*** 32) ***Fecha*** (33) ***País*** 60/742,062 01-12-05 US	(72) Inventor(es) DREW, Philip, D.; DE WILDT, Rudolf, M.T.; TOMLINSON, Ian, M. y BASRAN, Amrik.
	(74) Apoderado: **ALICIA LLOREDA RICAURTE**
(85) Fecha limite inicio fase nacional: **01-07-08** (86) Datos relativos a la presentación de la solicitud PCT Fecha de presentación de la solicitud: **30/11/06** No. de solicitud ***PCT/GB2006/004471***	(87) Publicación internacional Fecha: **07/06/07** N° publicación: ***WO 2007/063308 A3***

(54) Titulo: **"FORMATOS DE ANTICUERPOS DE DOMINIO NO COMPETITIVOS QUE SE ENLAZAN CON EL RECEPTOR DE INTERLEUCINA-1 TIPO-1"**

Resumen - Reivindicación(es):

Reivindicación número **1**:

Un monómero de anticuerpo de dominio (dAb) que tiene especificidad de enlace para el receptor de interleucina-1 tipo 1 (IL-1), y que inhibe el enlace de la interleucina-1 (IL-1) con el receptor, pero que no inhibe el enlace del antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1ra) con el IL-1R1.

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES
PCT
REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

(PCT Artículo 18 y Reglas 43 y 44)

Registro de referencia del solicitante o agente P597581.-WO	**PARA FUTURAS ACCIONES** ver (Forma PCT/ISA/220) así como, donde aplique, el ítem 5 a continuación.	
Solicitud internacional No. PCT/GB2006/004471	Fecha de registro internacional *(día/mes/año)* 30/11/2006	Fecha de Prioridad (Primera) *(día/mes/año)* 01/12/2005
Solicitante DOMANTIS LIMITED		

Este Reporte de Búsqueda Internacional ha sido preparado por esta Autoridad de Búsqueda Internacional y es transmitido al solicitante Según el Artículo 18. Una copia será transmitida a la Oficina Internacional.

Este Reporte de Búsqueda Internacional consta de un total de 7 hojas.

☒ También está acompañado de una copia de cada documento técnico anterior citado en este reporte.

1. **Bases del reporte**

a. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en ---------- el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

b. ☒ Respecto a una secuencia de **ácido nucleótido y/o amino revelado** en la solicitud internacional, ver Casilla No. 1.

2. ☒ **Ciertas reivindicaciones no pudieron localizarse** (Ver Casilla II).

3. ☒ **Falta unidad de invención** (ver Casilla III).

4. Respecto al **título**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido que el texto se lea así:

5. Respecto al **resumen**,

☒ El texto es aprobado según lo presenta el solicitante.

☐ Esta Autoridad ha establecido el texto de acuerdo con la Norma 38.2(b), según aparece en el Recuadro IV. El solicitante puede, un mes después de la fecha de haber enviado por correo este reporte de búsqueda internacional, presentar comentarios a esta Autoridad.

6. Respecto a los **dibujos**,

a. La figura de los **dibujos** que se publicará con el resumen es la Figura No. _____

☐ como lo sugirió el solicitante.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque el solicitante no sugirió una figura.

☐ como lo sugirió la Autoridad, porque esta figura caracteriza mejor a la invención.

b. ☒ Ninguna de las figuras se publicará con el resumen.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/004471

Casilla No. I. Nucleótido y/o secuencia(s) aminoácida(s) (Continuación del ítem 1.b de la primera hoja)

1. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

   a. tipo de material:

   ☒ un listado de secuencia
   ☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

   b. formato de material:

   ☒ en formato escrito
   ☒ en formato legible por computador

   c. tiempo de presentación/suministro:

   ☒ contenido en la solicitud internacional según se registró
   ☒ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador
   ☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda.

2. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

3. Comentarios adicionales:

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/004471

A. CLASIFICACION DE MATERIA
INV.. C07K16/28 A61K 39/395 A61P11/00 A61P19/02 A61P29/00
C12N15/13 C12N5/10 C12N15/63 A61K9/00

Según la Clasificación de Patentes Internacional (CPI) o según la clasificación nacional y la CPI

B. CAMPOS BUSCADOS

Documentación mínima buscada (sistema de clasificación seguido de símbolos de clasificación)

C07K A61K A61P C12N

Documentación buscada fuera de documentación mínima hasta donde dichos documentos se incluyan en los campos buscados

Base de datos electrónica consultada durante la búsqueda internacional (nombre de la base de datos y, donde sea práctico, buscar términos usados)

EPO-Interno, WPI Dato, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
P, X, L	WO/2006059108 A (DOMANTIS LTD [GB]; ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; DE WILDT RUUD M [GB]; D) 8 de Junio de 2006 (2006-06-08) El documento completo	1-28, 41-56, 66, 67
A	WO 2004/022718 A (AMGEN INC [US]; VARNUM BRIAN [US], VEZINA CHRIS [US], WITTE ALISON [US) 18 de Marzo de 2004 (2004-03-18) Ejemplos	
A	HOLT L J ET AL: "Dominio de anticuerpos: Proteínas para terapia" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, Vol. 21, no. 11, Noviembre de 2003 (2003-11), Páginas 484-490, XP004467495 ISSN: 0167-7799 El documento completo	

-/---

☒ En el recuadro C se enumeran más documentos.

☒ En el anexo se enumeran miembros de la familia de patentes.

* Categorías especiales de documentos citados:

'A' documento que define el estado general de la técnica el cual no se considera de relevancia particular

'E' documento anterior pero publicado en o después de la fecha de presentación internacional

'L' documento que puede arrojar dudas sobre reivindicaciones de prioridad o que se cita para establecer la fecha de publicación de otra citación u otra razón especial (según se especifica)

'O' documento que se refiere a una revelación oral, uso, exhibición u otros medios

'P' documento publicado antes de la fecha de presentación internacional pero después de la fecha de prioridad reivindicada

'T' documento posterior publicado después de la fecha de presentación internacional o fecha de prioridad y que no está en conflicto con la solicitud pero citado para entender el principio o teoría que sustenta la invención

'X' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse nueva o no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se toma solo

'Y' documento de relevancia particular; la invención reivindicada no puede considerarse que comprende un paso inventivo cuando el documento se combina con uno o más documentos, siendo dicha combinación obvia para una persona experta en la técnica

'&' documento miembro de la misma familia de patentes

Fecha de la terminación real de la búsqueda internacional	Fecha de envío por correo del reporte de búsqueda internacional
9 de Julio de 2007	27/07/2007
Nombre y dirección de correo de ISA European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040 Tx 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Funcionario autorizado Vadot, Pierre

Forma PCT ISA 210 (segunda hoja) (Abril 2005)

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/004471

C. (Continuación) DOCUMENTOS CONSIDERADOS RELEVANTES

Categoría *	Citación de documento, con indicación, donde sea apropiado, de los textos relevantes	Relevante a la reivindicación No.
A	WO 2004/058821 A (DOMANTIS LTD [GB]; WINTER GREG [GB]; TOMLINSON IAN [GB]; IGNATOVICH OL) 15 de Julio de 2004 (2004-07-15) Citado en la solicitud Página 24, línea 1 ---	
A	WO 2004/003019 A (DOMANTIS LTD [GB]; WINTER GREG [GB]; TOMLINSON IAN [GB]; IGNATOVICH OL) 8 de Enero de 2004 (2004-01-08) Citado en la solicitud ------	
X	WO 2004/081026 A (DOMANTIS LTD [GB]; BASRAN AMRIK [GB]); 23 de Septiembre de 2004 (2004-09-23) Citado en la solicitud	57-64
Y	Ejemplos 10, 14-16, 18 ------	57-67
Y	CHAPMAN A P: "ANTICUERPOS PEGILADOS Y FRAGMENTOS DE ANTICUERPOS PARA MEJORAR LA TERAPIA: UNA RECOPILACIÓN" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, ÁMSTERDAM, NL, Vol. 54, no. 4, 17 de Junio de 2002 (2002-06-17), Páginas 531-545, XP001199533 ISSN: 0169-409X El documento completo ------	57-67

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/004471

Casilla II Observaciones donde ciertas reivindicaciones fueron inescrutables (Continuación del Item 2 de la primera hoja)

Este reporte de búsqueda internacional no ha sido establecido respecto a ciertas reivindicaciones bajo el Artículo 17(2)(a) por las siguientes razones:

1. ☒ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con un asunto que no es necesario que esta Autoridad busque, a saber:

Aunque las reivindicaciones 55, 56 están dirigidas a un método de tratamiento del cuerpo humano/animal, la búsqueda ha sido llevada a cabo y basada en los efectos alegados del compuesto/composición.

2. ☐ Reivindicaciones Nos.:
porque se relacionan con partes de la solicitud internacional que no cumplen con los requisitos prescritos hasta tal grado que no se puede llevar a cabo una búsqueda internacional significativa, específicamente:

3. ☐ Reivindicaciones No.:
porque son reivindicaciones dependientes y no están diseñadas de acuerdo con la segunda y tercera oración de la Regla 6.4(a).

Casilla III Observaciones donde falta unidad de invención (Continuación del Item 3 de la primera hoja)

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones múltiples en esta solicitud internacional, así:

ver hoja adicional

1. ☒ Puesto que todos los derechos de búsqueda adicionales requeridos fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre todas las reivindicaciones investigables.

2. ☐ Puesto que todas las reivindicaciones investigables pudieron investigarse sin esfuerzo que justifique derechos adicionales, esta Autoridad no solicitó pago de derechos adicionales.

3. ☐ Puesto que sólo algunos de los derechos de búsqueda adicionales fueron pagados oportunamente por el solicitante, este informe de búsqueda internacional cubre únicamente aquellas reivindicaciones para las cuales se pagaron derechos, específicamente las reivindicaciones Nos.:

4. ☐ El solicitante no pagó oportunamente los derechos de búsqueda adicionales requeridos. Por consiguiente, este informe de búsqueda internacional se restringe a la primera invención mencionada en las reivindicaciones; está cubierto por las reivindicaciones Nos.:

Comentario sobre Protesta

☐ Los derechos de búsqueda adicionales estuvieron acompañados por la protesta del solicitante.

☒ El pago de los derechos de búsqueda adicionales no estuvo acompañado por una protesta.

INFORMACION ADICIONAL CONTINUADA DE PCT/ISA/ 210

Esta Autoridad de Búsqueda Internacional encontró invenciones (grupo de) múltiples en esta solicitud internacional, así:

1. reivindicaciones: 1-56 (completamente) 66, 67 (parcialmente)

   Un anticuerpo de dominio que se une al tipo de receptor 1 interleukin-1 (IL-1R1) e inhibe la unión del interleukin-1 con el receptor pero no inhibe la unión del receptor antagonista interleukin-1 con IL-1R1; su anticuerpo de dominio doble que tiene su segunda especificidad para TNFR1; el ácido nucleico aislado; el ácido nucleico recombinante; el vector; una célula hospedera que comprende el ácido nucleico, la composición farmacéutica; el dispositivo de entrega de fármacos; el método para producir los anticuerpos de dominio y el uso médico de los anticuerpos de dominio.

2. reivindicaciones 57-65 (completamente) 66,67 (parcialmente)

   Un monómero anticuerpo de dominio que es resistente a la degradación de proteasa para uso en terapia.

REPORTE DE BUSQUEDA INTERNACIONAL
Informe sobre miembros de familia de patentes

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/004471

Documento de patente citado en el reporte de búsqueda	Fecha de publicación	Miembro(s) de la familia de patentes	Fecha de publicación
WO 2006059108 A	08-06-2006	NINGUNO	
WO 2004022718 A	18-03-2004	AU 2003270370 A1	29-03-2004
		BR 0314038 A	19-07-2005
		CA 2497884 A1	18-03-2004
		CN 1742021 A	01-03-2006
		EP 1572946 A2	14-09-2005
		JP 2006517179 T	20-07-2006
		KR 20050057258 A	16-06-2005
		MX PA05002514 A	27-05-2005
		ZA 200501792 A	07-09-2005
WO 2004058821 A	15-07-2004	AU 2003290330 A1	22-07-2004
		JP 2006523090 T	12-10-2006
WO 2004003019 A	08-01-2004	AT 328906 T	15-06-2006
		CA 2492092 A1	08-01-2004
		CN 1678634 A	05-10-2005
		DE 60305919 T2	18-01-2007
		DK 1517921 T3	09-10-2006
		EP 1517921 A2	30-03-2005
		ES 2263984 T3	16-12-2006
		JP 2006512895 T	20-04-2006
		PT 1517921 T	29-09-2006
WO 2004081026 A	23-09-2004	CA 2520819 A1	23-09-2004
		EP 1639011 A2	29-03-2006

PATENT COOPERATION TREATY

PCT

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

(PCT Article 18 and Rules 43 and 44)

Applicant's or agent's file reference P59758L-WO	FOR FURTHER ACTION	see Form PCT/ISA/220 as well as, where applicable, item 5 below.
International application No. PCT/GB2006/004471	International filing date *(day/month/year)* 30/11/2006	(Earliest) Priority Date *(day/month/year)* 01/12/2005
Applicant DOMANTIS LIMITED		

This international search report has been prepared by this International Searching Authority and is transmitted to the applicant according to Article 18. A copy is being transmitted to the International Bureau.

This international search report consists of a total of 7 sheets.

[X] It is also accompanied by a copy of each prior art document cited in this report.

1. **Basis of the report**
   a. With regard to the **language**, the international search was carried out on the basis of:
      [X] the international application in the language in which it was filed
      [ ] a translation of the international application into _____, which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1(b))
   b. [X] With regard to any **nucleotide** and/or **amino acid sequence** disclosed in the international application, see Box No. I.

2. [X] **Certain claims were found unsearchable** (See Box No. II)

3. [X] **Unity of invention is lacking** (see Box No III)

4. With regard to the **title**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established by this Authority to read as follows:

5. With regard to the **abstract**,
   [X] the text is approved as submitted by the applicant
   [ ] the text has been established, according to Rule 38.2(b), by this Authority as it appears in Box No. IV. The applicant may, within one month from the date of mailing of this international search report, submit comments to this Authority

6. With regard to the **drawings**,
   a. the figure of the drawings to be published with the abstract is Figure No. _____
      [ ] as suggested by the applicant
      [ ] as selected by this Authority, because the applicant failed to suggest a figure
      [ ] as selected by this Authority, because this figure better characterizes the invention
   b. [X] none of the figures is to be published with the abstract

1B

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/004471

Box No. I Nucleotide and/or amino acid sequence(s) (Continuation of item 1.b of the first sheet)

1. With regard to any nucleotide and/or amino acid sequence disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, the international search was carried out on the basis of:

   a. type of material

   - [X] a sequence listing
   - [ ] table(s) related to the sequence listing

   b. format of material

   - [X] on paper
   - [X] in electronic form

   c. time of filing/furnishing

   - [X] contained in the international application as filed
   - [X] filed together with the international application in electronic form
   - [ ] furnished subsequently to this Authority for the purpose of search

2. [ ] In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

3. Additional comments:

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/004471

A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER
INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P11/00 A61P19/02 A61P29/00
C12N15/13 C12N5/10 C12N15/63 A61K9/00

According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC

B. FIELDS SEARCHED

Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols)
C07K A61K A61P C12N

Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched

Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)
EPO-Internal, WPI Data, EMBASE, BIOSIS

C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
P,X, L	WO 2006/059108 A (DOMANTIS LTD [GB]; ARGENTA DISCOVERY LTD [GB]; DE WILDT RUUD M [GB]; D) 8 June 2006 (2006-06-08) the whole document	1-28, 41-56, 65,67
A	WO 2004/022718 A (AMGEN INC [US]; VARNUM BRIAN [US]; VEZINA CHRIS [US]; WITTE ALISON [US]) 18 March 2004 (2004-03-18) examples	
A	HOLT L J ET AL: "Domain antibodies: proteins for therapy" TRENDS IN BIOTECHNOLOGY, ELSEVIER PUBLICATIONS, CAMBRIDGE, GB, vol. 21, no. 11, November 2003 (2003-11), pages 484-490, XP004467495 ISSN: 0167-7799 the whole document	

-/--

[X] Further documents are listed in the continuation of Box C. [X] See patent family annex.

* Special categories of cited documents:

"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance

"E" earlier document but published on or after the international filing date

"L" document which may throw doubts on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)

"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means

"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed

"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention

"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone

"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.

"&" document member of the same patent family

Date of the actual completion of the international search	Date of mailing of the international search report
9 July 2007	27/07/2007

Name and mailing address of the ISA	Authorized officer
European Patent Office, P.B. 5818 Patentlaan 2 NL - 2280 HV Rijswijk Tel. (+31-70) 340-2040, Tx. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016	Vadot, Pierre

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (April 2005)

20

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No
PCT/GB2006/004471

C(Continuation). DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT

Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
A	WO 2004/058821 A (DOMANTIS LTD [GB]; WINTER GREG [GB]; TOMLINSON IAN [GB]; IGNATOVICH OL) 15 July 2004 (2004-07-15) cited in the application page 24, line 1	
A	WO 2004/003019 A (DOMANTIS LTD [GB]; WINTER GREG [GB]; TOMLINSON IAN [GB]; IGNATOVICH OL) 8 January 2004 (2004-01-08) cited in the application	
X	WO 2004/081026 A (DOMANTIS LTD [GB]; BASRAN AMRIK [GB]) 23 September 2004 (2004-09-23) cited in the application	57-64
Y	examples 10,14-16,18	57-67
Y	CHAPMAN A P: "PEGYLATED ANTIBODIES AND ANTIBODY FRAGMENTS FOR IMPROVED THERAPY: A REVIEW" ADVANCED DRUG DELIVERY REVIEWS, AMSTERDAM, NL, vol. 54, no. 4, 17 June 2002 (2002-06-17), pages 531-545, XP001199533 ISSN: 0169-409X the whole document	57-67

Form PCT/ISA/210 (continuation of second sheet) (April 2005)

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

International application No.
PCT/GB2006/004471

Box II Observations where certain claims were found unsearchable (Continuation of item 2 of first sheet)

This International Search Report has not been established in respect of certain claims under Article 17(2)(a) for the following reasons:

1. [X] Claims Nos.:
because they relate to subject matter not required to be searched by this Authority, namely:

Although claims 55,56 are directed to a method of treatment of the human/animal body, the search has been carried out and based on the alleged effects of the compound/composition.

2. [ ] Claims Nos.:
because they relate to parts of the International Application that do not comply with the prescribed requirements to such an extent that no meaningful International Search can be carried out, specifically:

3. [ ] Claims Nos.:
because they are dependent claims and are not drafted in accordance with the second and third sentences of Rule 6.4(a).

Box III Observations where unity of invention is lacking (Continuation of item 3 of first sheet)

This International Searching Authority found multiple inventions in this international application, as follows:

see additional sheet

1. [X] As all required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers all searchable claims.

2. [ ] As all searchable claims could be searched without effort justifying an additional fee, this Authority did not invite payment of any additional fee.

3. [ ] As only some of the required additional search fees were timely paid by the applicant, this International Search Report covers only those claims for which fees were paid, specifically claims Nos.:

4. [ ] No required additional search fees were timely paid by the applicant. Consequently, this International Search Report is restricted to the invention first mentioned in the claims; it is covered by claims Nos.:

Remark on Protest

[ ] The additional search fees were accompanied by the applicant's protest.

[X] No protest accompanied the payment of additional search fees.

FURTHER INFORMATION CONTINUED FROM PCT/ISA/ 210

This International Searching Authority found multiple (groups of) inventions in this international application, as follows:

1. claims: 1-56 (totally) 66,67 (partially)

A domain antibody that binds to interleukin-1 receptor type 1 (IL-1R1) and inhibits binding of interleukin-1 to the receptor but does not inhibit binding of interleukin-1 receptor antagonist to IL-1R1; its dual domain antibody having its second specificity for TNFR1; the isolated nucleic acid; the recombinant nucleic acid; the vector; a host cell comprising the nucleic acid; the pharmaceutial composition; the drug delivery device; the method of producing the domain antibodies and the medical use of the domain antibodies.

---

2. claims: 57-65 (totally) 66,67 (partially)

A domain antibody monomer that is resistant to protease degradation for use un therapy.

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

International application No
PCT/GB2006/004471

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)		Publication date
WO 2006059108 A	08-06-2006	NONE		
WO 2004022718 A	18-03-2004	AU	2003270370 A1	29-03-2004
		BR	0314038 A	19-07-2005
		CA	2497884 A1	18-03-2004
		CN	1742021 A	01-03-2006
		EP	1572946 A2	14-09-2005
		JP	2006517179 T	20-07-2006
		KR	20050057258 A	16-06-2005
		MX	PA05002514 A	27-05-2005
		ZA	200501792 A	07-09-2005
WO 2004058821 A	15-07-2004	AU	2003290330 A1	22-07-2004
		JP	2006523090 T	12-10-2006
WO 2004003019 A	08-01-2004	AT	328906 T	15-06-2006
		CA	2492092 A1	08-01-2004
		CN	1678634 A	05-10-2005
		DE	60305919 T2	18-01-2007
		DK	1517921 T3	09-10-2006
		EP	1517921 A2	30-03-2005
		ES	2263984 T3	16-12-2006
		JP	2006512895 T	20-04-2006
		PT	1517921 T	29-09-2006
WO 2004081026 A	23-09-2004	CA	2529819 A1	23-09-2004
		EP	1639011 A2	29-03-2006

(12) SOLICITUD INTERNACIONAL PUBLICADA SEGÚN EL TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES (PCT)

(19) Organización Mundial de Propiedad Intelectual
Oficina Internacional

(43) Fecha de Publicación
7 de Junio de 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) Número de Publicación Internacional
WO 2007/063308 A3

(51) Clasificación Internacional de Patentes[7]:,
C07K 16/28 (2006.01) C12N 15/13 (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) C12N 5/10 (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) C12N 15/63 (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) A61K 9/00 (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) Número de Solicitud Internacional:
PCT/GB2006/004471

(22) Fecha de Registro Internacional:
30 de Noviembre de 2006 (30.11.2006)

(25) Idioma de registro: Inglés

(26) Idioma de Publicación: Inglés

(30) Información de Prioridad:

60/742,062 1 de Diciembre de 2005 (01.12.2005) US

(71) Solicitante: (Para todos los Estados designados excepto Estados Unidos de América): **DOMANTIS LIMITED** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0WG (GB).

(72) Solicitantes e
(75) Inventores: (para Estados Unidos de América Solamente): **DREW, Philip, D.** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **DE WILDT, Rudolf, M.T.** [NL/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **TOMLINSON, Ian, M.** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). **BASRAN, Amrik** [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB).

(74) Agentes: **LOCK, Graham, James et al.**; Fry Heath & Spence LLP, The Gables, Massetts Road, Horley, Surrey RH6 7DQ (GB).

(81) Estados Designados (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección Nacional disponible): AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Estados Designados (regionales): (A menos que se indique lo contrario para cada tipo de protección Regional disponible): ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasiatica (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM) Europea (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Publicado:
- *con reporte de búsqueda internacional*
- *antes de la expiración del límite de tiempo para modificar las reivindicaciones y ser publicada de nuevo en el caso de recibo de modificaciones*

(88) Fecha de publicación del reporte de búsqueda Internacional:
20 de Septiembre de 2007

Para los códigos de dos letras y otras abreviaturas, refiérase a "Las Notas Guías sobre Códigos y Abreviaturas" que aparecen al comienzo de cada emisión regular de la Gaceta PCT.

(54) Título: "FORMATOS DE ANTICUERPOS DE DOMINIO NO COMPETITIVOS QUE SE ENLAZAN CON EL RECEPTOR DE INTERLEUCINA-1 TIPO-1"

(57) Resumen: La invención se refiere a monómeros de dAb que se enlazan con IL-1R1, y que inhiben el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el receptor, pero que no inhiben el enlace de IL-1ra con IL-1R1, y a ligandos que comprenden estos monómeros de dAb. La invención se refiere a monómeros de dAb resistentes a la proteasa, y a ligandos que comprenden monómeros de dAb resistentes a la proteasa. La invención también se refiere a ácidos nucleicos que incluyen vectores que codifican los monómeros de dAb y el ligando, a células hospederas que comprenden los ácidos nucleicos, y a un método para producir un monómero de dAb o un ligando. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los monómeros de dAb o los ligandos, y a métodos terapéuticos que comprenden la administración de un monómero de dAb o ligando.

(12) INTERNATIONAL APPLICATION PUBLISHED UNDER THE PATENT COOPERATION TREATY (PCT)

(19) World Intellectual Property Organization
International Bureau

(43) International Publication Date
7 June 2007 (07.06.2007)

PCT

(10) International Publication Number
WO 2007/063308 A3

(51) International Patent Classification:
C07K 16/28 (2006.01) *C12N 15/13* (2006.01)
A61K 39/395 (2006.01) *C12N 5/10* (2006.01)
A61P 11/00 (2006.01) *C12N 15/63* (2006.01)
A61P 19/02 (2006.01) *A61K 9/00* (2006.01)
A61P 29/00 (2006.01)

(21) International Application Number:
PCT/GB2006/004471

(22) International Filing Date:
30 November 2006 (30.11.2006)

(25) Filing Language: English

(26) Publication Language: English

(30) Priority Data:
60/742,062 1 December 2005 (01.12.2005) US

(71) Applicant *(for all designated States except US)*: DOMANTIS LIMITED [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Milton Road, Cambridge CB4 0WG (GB).

(72) Inventors; and
(75) Inventors/Applicants *(for US only)*: DREW, Philip, D. [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). DE WILDT, Rudolf, M.T. [NL/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). TOMLINSON, Ian, M. [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB). BASKAN, Amrik [GB/GB]; 315 Cambridge Science Park, Cambridge CB4 0WG (GB).

(74) Agents: LOCK, Graham, James et al.; Fry Heath & Spence LLP, The Gables, Massetts Road, Horley, Surrey RH6 7DQ (GB).

(81) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of national protection available)*: AE, AG, AL, AM, AT, AU, AZ, BA, BB, BG, BR, BW, BY, BZ, CA, CH, CN, CO, CR, CU, CZ, DE, DK, DM, DZ, EC, EE, EG, ES, FI, GB, GD, GE, GH, GM, GT, HN, HR, HU, ID, IL, IN, IS, JP, KE, KG, KM, KN, KP, KR, KZ, LA, LC, LK, LR, LS, LT, LU, LV, LY, MA, MD, MG, MK, MN, MW, MX, MY, MZ, NA, NG, NI, NO, NZ, OM, PG, PH, PL, PT, RO, RS, RU, SC, SD, SE, SG, SK, SL, SM, SV, SY, TJ, TM, TN, TR, TT, TZ, UA, UG, US, UZ, VC, VN, ZA, ZM, ZW.

(84) Designated States *(unless otherwise indicated, for every kind of regional protection available)*: ARIPO (BW, GH, GM, KE, LS, MW, MZ, NA, SD, SL, SZ, TZ, UG, ZM, ZW), Eurasian (AM, AZ, BY, KG, KZ, MD, RU, TJ, TM), European (AT, BE, BG, CH, CY, CZ, DE, DK, EE, ES, FI, FR, GB, GR, HU, IE, IS, IT, LT, LU, LV, MC, NL, PL, PT, RO, SE, SI, SK, TR), OAPI (BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, GQ, GW, ML, MR, NE, SN, TD, TG).

Published:
— *with international search report*
— *before the expiration of the time limit for amending the claims and to be republished in the event of receipt of amendments*

(88) Date of publication of the international search report:
20 September 2007

For two-letter codes and other abbreviations, refer to the "Guidance Notes on Codes and Abbreviations" appearing at the beginning of each regular issue of the PCT Gazette.

(54) Title: NONCOMPETITIVE DOMAIN ANTIBODY FORMATS THAT BIND INTERLEUKIN 1 RECEPTOR TYPE 1

(57) Abstract: The invention relates to dAb monomers that bind IL-1R1 and inhibit binding of IL- 1 (e.g. , IL- 1 α and/or IL- 1 β) to the receptor but do not inhibit binding of IL- 1 ra to IL- 1R1, and to ligands comprising such dAb monomers. The invention relates to protease resistand dAb monomers, and to ligands comprising protease resistant dAb monomers. The invention also relates to nucleic acids including vectors that encode the dAb monomers and ligand, to host cells that comprise the nucleic acids and to method for producing a dAb monomer or ligand. The invention also relates to pharmaceutical compositions that comprise the dAb monomers or ligands, and to therapeutic methods that comprise administering a dAb monomer of ligand.

WO 2007/063308 A3

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES PCT/GB2006/004471

VERSIÓN CORREGIDA

PCT

NOTIFICACION DEL REGISTRO DE UN CAMBIO

(Regla 92 bis. 1 del PCT e Instrucciones Administrativas, Sección 422)

De la OFICINA INTERNACIONAL

Para:

LOCK, Graham James
Fry Heath & Spence LLP
The Gables, Massetts Road
Horley
Surrey RH6 7DQ
Reino Unido

Fecha de envío por correo (día/mes/año)
08 de Mayo de 2008 (08.05.2008)

Archivo de referencia del solicitante o agente
P59758L-WO

NOTIFICACION IMPORTANTE

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/004471

Fecha de registro internacional *(día/mes/año)*
30 de Noviembre de 2006 (30.11.2006)

1. Las siguientes indicaciones aparecieron en el registro en relación con:

☒ el solicitante ☐ el inventor ☐ el agente ☐ el representante común

Nombre y Dirección
DOMANTIS LIMITED
315 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WG
Reino Unido

País de Nacionalidad: GB
País de Residencia: GB
No. Teléfono
No. Facsímile
No. Teleimpresora

2. La Oficina Internacional por el presente notifica al solicitante que el siguiente cambio se ha registrado en relación con:

☐ la persona ☐ el nombre ☒ la dirección ☐ la nacionalidad ☐ la residencia

Nombre y Dirección
DOMANTIS LIMITED
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
Reino Unido

País de Nacionalidad: GB
País de Residencia: GB
No. Teléfono
No. Facsímile
No. Teleimpresora

3. Otras observaciones, si fuese necesario:
Versión corregida de PCT/IB/306 enviada el 17 de Abril de 2008 (17.04.2008). La dirección del solicitante debe leerse Brentford.

4. Se ha enviado una copia de esta notificación a:

☐ la Oficina que recibe
☐ la Autoridad de Búsqueda Interncional
☐ la Autoridad de Examen Preliminar Internacional
☐ las Oficinas designadas relacionadas
☐ las Oficinas seleccionadas relacionadas
☐ otros:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland
Facsímile No.: +41 22 338 82 70

Funcionario autorizado
Blanc Veronique
e-mail Veronique.Blanc@wipo.int
Teléfono No. +41 22 338 96 66

CORRECTED VERSION

From the INTERNATIONAL BUREAU

PCT

NOTIFICATION OF THE RECORDING OF A CHANGE

(PCT Rule 92*bis*.1 and Administrative Instructions, Section 422)

To:

LOCK, Graham, James
Fry Heath & Spence LLP
The Gables, Massetts Road
Horley
Surrey RH6 7DQ
ROYAUME-UNI

Date of mailing *(day/month/year)*
08 May 2008 (08.05.2008)

Applicant's or agent's file reference
P59758L-WO

IMPORTANT NOTIFICATION

International application No.
PCT/GB2006/004471

International filing date *(day/month/year)*
30 November 2006 (30.11.2006)

1. The following indications appeared on record concerning:

☒ the applicant ☐ the inventor ☐ the agent ☐ the common representative

Name and Address
DOMANTIS LIMITED
315 Cambridge Science Park
Cambridge CB4 0WG
United Kingdom

State of Nationality	State of Residence
GB	GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

2. The International Bureau hereby notifies the applicant that the following change has been recorded concerning:

☐ the person ☐ the name ☒ the address ☐ the nationality ☐ the residence

Name and Address
DOMANTIS LIMITED
980 Great West Road
Brentford
Middlesex TW8 9GS
United Kingdom

State of Nationality	State of Residence
GB	GB

Telephone No.

Facsimile No.

Teleprinter No.

3. Further observations, if necessary:
Corrected version of PCT/IB/306 mailed on 17 April 2008 (17.04.2008). The applicant's address should read Brentford.

4. A copy of this notification has been sent to:

☐ the receiving Office
☐ the International Searching Authority
☐ the International Preliminary Examining Authority
☐ the designated Offices concerned
☐ the elected Offices concerned
☐ other:

The International Bureau of WIPO
34, chemin des Colombettes
1211 Geneva 20, Switzerland

Facsimile No. +41 22 338 82 70

Authorized officer
Blanc Veronique
e-mail Veronique.Blanc@wipo.int
Telephone No. +41 22 338 96 66

28

TRATADO DE COOPERACION DE PATENTES

De la

AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Para: Ver forma PCT/ISA/220	**PCT** **OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL** (PCT Regla 43*bis*.1)

	Fecha de envío por correo (día/mes/año) ver forma PCT/ISA/210 (segunda hoja)	
Registro de referencia del solicitante o agente ver forma PCT/ISA/220	**PARA FUTURAS ACCIONES** Ver párrafo 2 a continuación	
Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/004471	Fecha de registro internacional (día/mes/año) 30.11.2006	Fecha de prioridad (día/mes/año) 01.12.2005

Clasificación Internacional de Patentes (IPC) o clasificación nacional e IPC
INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P11/00 A61P19/02 A61P29/00 C12N15/13 C12N5/10 C12N15/63 A61K9/00

Solicitante
DOMANTIS LIMITED

1. Esta opinión contiene indicaciones relacionadas con los siguientes ítems:

☒	Casilla No. I	Bases de la opinión
☐	Casilla No. II	Prioridad
☒	Casilla No. III	No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial
☒	Casilla No. IV	Falta de unidad de invención
☒	Casilla No. V	Afirmación razonada de conformidad con la Regla 43*bis*.1(a)(i) con respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación
☐	Casilla No. VI	Ciertos documentos citados
☐	Casilla No. VII	Ciertos defectos en la solicitud internacional
☒	Casilla No. VIII	Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

2. ACCIONES FUTURAS

Si se hace una demanda para examen preliminar internacional, esta opinión generalmente será considerada como una opinión escrita de la Autoridad Examinadora Preliminar ("IPEA"). Sin embargo, esto no aplica cuando el solicitante escoge una Autoridad diferente a ésta para que sea la IPEA y la IPEA escogida le ha notificado a la Oficina Internacional de conformidad con la Regla 66.1*bis*(b) que no se considerarán las opiniones escritas de esta Autoridad de Búsqueda Internacional.

Si esta opinión es, según se estipula anteriormente, considerada una opinión escrita de la IPEA, se invita al solicitante a presentar ante la IPEA una respuesta escrita junto, cuando sea apropiado, con modificaciones, antes de la fecha de expiración de tres meses desde la fecha de envío por correo de la Forma PCT/ISA/220 o antes de la fecha de expiración de 22 meses desde la fecha de prioridad, la que expire más tarde.

Para opciones futuras, ver la Forma PCT/ISA/220.

3. Para detalles adicionales, ver las notas a la Forma PCT/ISA/220.

Nombre y dirección de correo de la ISA	Fecha de Terminación de esta opinión Ver forma PCT/ISA/210	Funcionario Autorizado
European Patent Office- P.B. 5818 patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk- Pays Bas Tel. +31 70 340-2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340-3016		Vadot, Pierre Teléfono +31 70 340-3968

Forma (PCT/ISA/237) (Carátula) (Abril 2005)

Casilla No. I. Bases de la opinión

1. Respecto al **lenguaje**, la búsqueda internacional se llevó a cabo según:

☒ la solicitud internacional en el lenguaje en el cual se presentó.

☐ una traducción de la solicitud internacional en, el cual es el lenguaje de la traducción proporcionada para los propósitos de la Búsqueda Internacional (Reglas 12.3 (a) y 23.1(b)).

2. Respecto a cualquier **nucleótido y/o secuencia aminoácida** revelada en la solicitud internacional y necesaria para la invención reivindicada, esta opinión se ha establecido según:

a. tipo de material:

☒ un listado de secuencia
☐ tabla(s) relacionada con el listado de secuencia

b. formato de material:

☒ en formato escrito
☒ en formato legible por computador

c. tiempo de presentación/suministro:

☒ contenido en la solicitud internacional según se registró.
☒ registrada junto con la solicitud internacional en formato legible por computador.
☐ proporcionada subsiguientemente a esta Autoridad para la búsqueda..

3. ☐ Además, en el caso en que más de una versión o copia de un listado de secuencia y/o tabla relacionada con ello se haya registrado o proporcionado, las declaraciones requeridas de que la información en las copias subsiguientes o adicionales es idéntica a aquella en la solicitud según se presentó o no va más allá de la solicitud según se registró, según lo apropiado, fueron suministradas.

4. Comentarios adicionales:

OPINION ESCRITA DE LA AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No. PCT/GB2006/004471

Casilla No. III No establecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

Las preguntas de si la invención reivindicada parece ser novedosa, comprender un paso inventivo (ser no obvia) o ser aplicable industrialmente no se han examinado respecto a:

☐ toda la solicitud internacional,
☒ reivindicaciones Nos. 55, 56, 60, 61

porque:

☒ dicha solicitud internacional, o dichas reivindicaciones Nos. 55, 56, 60, 61 se relacionan con la siguiente materia objeto que no requiere una búsqueda internacional (*especifique*):
ver hoja separada

☐ la descripción, reivindicaciones o dibujos (*indique los elementos particulares a continuación*) o dichas reivindicaciones Nos. son tan poco claros que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*)

☐ las reivindicaciones, o dichas reivindicaciones Nos son sustentadas tan inadecuadamente por la descripción que no se podría formar una opinión significativa (*especifique*)

☐ no se ha establecido ningún reporte de búsqueda internacional para toda la solicitud o para dichas reivindicaciones Nos.

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin el listado de secuencia, el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no:

- ☐ suministró un listado de secuencias en papel para cumplir con el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas, y dicho listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ suministró un listado de secuencias en formato electrónico para cumplir en el estándar para ello provisto en el Anexo C de las Instrucciones Administrativas y tal listado no estuvo disponible para la Autoridad Internacional de búsqueda de forma y manera aceptable para ésta.
- ☐ pagó la tarifa de suministro tardío para el suministro de un listado de secuencia en respuesta a una invitación de acuerdo con las Reglas 13*ter*.1(a) o (b).

☐ no pudo establecerse una opinión significativa sin las tablas relacionadas con los listados de secuencias; el solicitante, dentro del límite de tiempo prescrito, no suministró dichas tablas en formato electrónico para cumplir con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas y dichas tablas no estuvieron disponibles para la Autoridad Internacional de Examen Preliminar de forma y manera aceptable para ésta.

☐ las tablas que se relacionan con el listado de secuencias de aminoácidos y/o nucleótidos, si están solamente en formato electrónico, no cumplen con los requisitos técnicos para ello provistos en el Anexo C-*bis* de las Instrucciones Administrativas.

☐ Ver hoja separada para detalles adicionales

OPINION ESCRITA DE LA
AUTORIDAD DE BUSQUEDA INTERNACIONAL

Solicitud Internacional No.
PCT/GB2006/004471

Casilla No. IV Falta de unidad de invención

1. ☒ En respuesta a la invitación (Forma PCT/ISA/206) para pagar derechos adicionales, el solicitante ha:

   ☒ pagado derechos adicionales.

   ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta y donde se aplique, los derechos de protesta

   ☐ pagado derechos adicionales bajo protesta pero los derechos de protesta aplicables no se pagaron

   ☐ no pagado derechos adicionales.

2. ☐ Esta Autoridad encontró que el requisito de unidad de invención no se ha cumplido y escogió no invitar al solicitante para que pague derechos adicionales.

3. Esta Autoridad considera que el requisito de unidad de invención de acuerdo con las Reglas 13.1, 13.2 y 13.3 es

   ☐ se ha cumplido.

   ☒ no se ha cumplido por las siguientes razones:

   ver hoja separada

4. Por consiguiente, esta opinión ha sido establecida con respecto a las siguientes partes de la solicitud internacional:

   ☒ todas las partes.

   ☐ las partes que se relacionan con las reivindicaciones Nos.

Casilla No. V. Afirmación razonada bajo la Regla 66.2(a)(ii) respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

1. Declaración

Novedad (N)	Si:	Reivindicaciones 1-56, 65-67
	No:	Reivindicaciones 57-64
Nivel Inventivo (IS)	Si:	Reivindicaciones
	No:	Reivindicaciones 1-67
Aplicabilidad Industrial (IA)	Si:	Reivindicaciones 1-54, 57-59, 62-67
	No:	Reivindicaciones

2. Citaciones y explicaciones

ver hoja separada

Casilla No. VIII Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

Se hicieron las siguientes observaciones sobre la claridad de las reivindicaciones, descripción, y dibujos o sobre la cuestión si las reivindicaciones están completamente soportadas por la descripción:

ver hoja separada

Re Item III

No stablecimiento de opinión respecto a novedad, nivel inventivo y aplicabilidad industrial

1. Las reivindicaciones 55, 56, 60, 61 se relacionan con la materia objeto que esta Autoridad considera que está cubierta por las disposiciones de la Regla 67.1(iv) PCT. Por consiguiente, no se formulará ninguna opinión respecto a la aplicabilidad industrial de la materia objeto de estas reivindicaciones (Artículo 34(4)(a)(I) del PCT).

2. No se llevará a cabo ningún Examen Preliminar Internacional respecto a la materia objeto que no está cubierta por el reporte de búsqueda (Regla 66.1(e) PCT).

Re Item IV

Falta d unidad de la invención

A *primera vista* la presente solicitud proporciona soluciones para al menos tres problemas técnicos diferentes.

Las reivindicaciones 1-56 (completamente) 66, 67 (parcialmente): un anticuerpo de dominio que une al tipo de receptor 1 interleukin-1 (IL-1R1) e inhibe la unión del interleukin-1 con el receptor pero no inhibe la unión del antagonista del receptor interleukin-1 con IL-1R1; su anticuerpo de dominio doble que tiene su segunda especificidad para TNFR1; el ácido nucleico aislado; el ácido nucleico recombinante; el vector; una célula hospedera que comprende el ácido nucleico; la composición farmacéutica; el dispositivo de entrega de fármacos; el método para producir los anticuerpos de dominio y el uso médico de los anticuerpos de dominio.

Las reivindicaciones 57-65 (completamente) 66,67 (parcialmente): un monómero anticuerpo de dominio que es resistente a la degradación de proteasa para uso en terapia.

El concepto general único que puede ser identificado *a priori* como que une las diferentes invenciones se relaciona con el anticuerpo de dominio de características conocidas. El documento XP004467495 (D3), Holt LJ et al, "Anticuerpos de dominio: proteínas para terapia", Tendencias en biotecnología, 21, 11, Nov. 2003, 484-490 revela anticuerpos de dominio y las ventajas de usarlas. A la luz de este documento, el "concepto general único" anterior no es novedoso y por lo tanto no puede ser el "concepto inventivo general único" según se establece en la Regla 13.1 PCT. La presente solicitud por lo tanto se considera que no cumple con el requerimiento de unidad según se establece en la Regla 13.1 PCT.

Ninguna otra característica técnica podría identificarse que forma una relación técnica entre cada una de las invenciones separadas y que podría considerarse como características técnicas especiales dentro del significado de la Regla 13.2 PCT.

Las invenciones se agruparán así:

Invención 1 : 1-56 (completamente) 66,67 (parcialmente) representan una solución al primer problema que puede ser formulado como el suministro de anticuerpos alternativos adicionales contra IL-1R1.

Invención 2 : las reivindicaciones 57-65 (completamente) 66,67 (parcialmente) representan una solución a un problema que puede ser formulado como cómo disminuir la degradación de proteasa de un anticuerpo de dominio.

La invención reivindicada mencionada primero en las reivindicaciones ha sido buscada en las reivindicaciones 1-56 (completamente) 66,67 (parcialmente).

R Item V

Afirmación razonada respecto a novedad, nivel inventivo o aplicabilidad industrial; citaciones y explicaciones que sustentan dicha afirmación

5.1. Se hace referencia a los siguientes documentos:

D1: WO 2006/059108

D2: WO 2004/022718

D3: XP004467495 (D3), Holt LJ et al, "Anticuerpos de dominio: proteínas para terapia", Tendencias en biotecnología, 21, 11, Nov. 2003, 484-490

D4: WO 2004/003019

D5: WO 2004/058821

D6: WO 2004/081026

La siguiente opinión se hace para las 2 invenciones aquí definidas anteriormente.

5.2 Invención 1: 1-56 (completamente) 66,67 (parcialmente) representan una solución al primer problema que puede ser formulado como el suministro de anticuerpos alternativos adicionales contra IL-1R1.

5.2.1 Novedad (Artículo 33(2) PCT)
El documento D2 revela anticuerpos contra IL-1R1 que inhiben la unión de IL-1 y IL-1Ra con IL-1R1 humanos. D2 falla en revelar un anticuerpo de dominio.

El documento D4 revela anticuerpos de dominio contra TNFR1, y casualmente menciona el posible uso de un anticuerpo de dominio doble que tiene IL-1R1 como segunda especificidad.

El documento D5 revela de la misma manera que D4 el anticuerpo de dominio doble.

La materia objeto de las reivindicaciones 1-56 (completamente) 66,67 (parcialmente) es por lo tanto nueva (Artículo 33(2) PCT).

5.2.2 Nivel Inventivo (Artículo 33(3) PCT)
El documento D2 es considerado como la técnica anterior más cercana.

La diferencia entre D2 y la presente solicitud es que ésta última revela un anti-IL1R1 de dominio único Ab.

El efecto de estas diferencias es que el anticuerpo de dominio único no inhibe la unión de Interleukin-1 Receptor Antagonista (IL-1ra) con IL-1R1.

Por lo tanto, el problema técnico implícito es proporcionar un Ab mejorado.

Comenzando con D2 y enfrentando el problema implícito anterior, la persona versada no podría modificar el anticuerpo de D2 y luego llegar a la presente solución aún teniendo en cuenta la enseñanza del documento citado.

Por lo tanto, puede reconocerse nivel inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT para las reivindicaciones de la invención 1 (1-56 (completamente) 66,67 (parcialmente).

5.3 Invención 2: las reivindicaciones 57-65 (completamente) 66,67 (parcialmente) representan una solución al problema que puede ser formulado como cómo disminuir la degradación de proteasa de un anticuerpo de dominio.

5.3.1 Novedad (Artículo 33(2) PCT)

El documento D6 citado en la solicitud es el documento más pertinente en el que la resistencia a las proteasas se obtiene por medio de la conjugación de los anticuerpos de dominio con PEG. Los ejemplos 10, 14-16, 18 muestran que la especificidad y la eficiencia para tratar la artritis de Dab se retienen y la resistencia a las proteasas de Dab es efectiva. Por lo tanto, las reivindicaciones 57-64 no se consideran novedosas bajo el Artículo 33(2) PCT. D6 falla en revelar una administración pulmonar y un Dab que tiene una especificidad ligante para IL-1R1.

5.3.2 Nivel inventivo (Artículo 33(3) PCT)

El documento D6 es considerado como el documento de la técnica anterior más cercana.

La diferencia entre D6 y la solicitud actual es que el Dab tiene una especificidad para IL-1R1.

Ningún efecto especial está unido a esta diferencia.

El problema implícito puede por lo tanto ser considerado como un Dab alternativo que es resistente a la proteasa.

Puesto que no se da ningún efecto especial, la solución de la presente solicitud no puede comprender un nivel inventivo bajo el Artículo 33(3) PCT.

5.4 Método de tratamiento:

Las reivindicaciones 55,56,60,61 comprenden composiciones o sustancias en un método de tratamiento del cuerpo humano/animal.

Para la evaluación de las presentes reivindicaciones 55,56,60,61 sobre la pregunta de si son industrialmente aplicables, no existen criterios unificados en los Estados Contratantes del PCT. La patentabilidad también puede depender de la formulación de las reivindicaciones. La EPO, por ejemplo, no reconoce como aplicable industrialmente la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto al uso de un compuesto en el tratamiento médico y el uso de dicho compuesto para la fabricación de un medicamento para un nuevo tratamiento médico.

Re Item VI

Ciertos documentos citados

Solicitud No. / Patente No.	Fecha de publicación *(día/mes/año)*	Fecha de registro *(día/mes/año)*	Fecha de prioridad *(reivindicación válida) (día/mes/año)*

WO2006/059108	08.06.2006	01.12.2005	01.12.2004 31.05.2005 24.10.2005

Este documento tiene una fecha de registro idéntica a la fecha de prioridad de la presente solicitud. En la etapa del PCT, no es posible evaluar este documento pero durante el procedimiento del EP, este documento podría ser usado como un documento que implique un caso de patentabilidad doble puesto que los anticuerpos reivindicados en la presente solicitud son los mismos que en este documento, la única diferencia es que en la presente solicitud, las evaluaciones de BIOCORE se han llevado a cabo para la determinación de los epitopes. El descubrimiento de dicha propiedad nueva de un anticuerpo existente no es patentable bajo EPC.

Re Item VIII

Ciertas observaciones sobre la solicitud internacional

8.1 Las reivindicaciones 7-9, 13, 21 tratan con el tipo diferente de anticuerpo de dominio y ligando. Es particularmente bien conocido en el campo de los anticuerpos que el cambio de aún 1 secuencia aminoácida de la región variable puede tener una consecuencia perjudicial sobre la propiedad del anticuerpo y específicamente aquí puesto que el anticuerpo está limitado a su dominio propio (la parte activa). Por consiguiente, las reivindicaciones 7-9, 13, 21 son objetadas por falta de soporte y revelación (Artículo 5 y 6 PCT).

8.2 En una fase regional europea posterior podrían levantarse objeciones contra cualquier expresión dentro de la descripción tales como "...incorporada por referencia..." puesto que la ley de patentes regional exige que la solicitud esté contenido en sí misma.

8.3 Contrario a los requerimientos de la Regla 5.1(a)(ii) PCT, la técnica anterior relevante revelada en D1-D3 no parecería estar mencionada/discutida en la descripción ni estos documentos están identificados ahí.

8.4 El uso repetido del término/frase no restrictivo "alrededor" o términos semejantes introduce ambigüedad en varias reivindicaciones (cf. lineamientos 5.38 PCT).

8.5 Las reivindicaciones dependientes 45-46 se relacionan con el uso de "huésped"; por lo

tanto comprender el uso de células que se originan en embriones humanos así como en el cuerpo humano/animal con fines industriales y/o comerciales.

Se atrae la atención del solicitante al hecho de que, a la entrada a la fase regional, la patentabilidad de las reivindicaciones que se relacionan con embriones humanos así como el cuerpo humano o animal puede tener restricciones implicitas con base en fundamentos morales. La EPO, por ejemplo, no reconoce como patentable la materia objeto de las reivindicaciones en cuanto a la clonación de seres humanos, la modificación de identidad de la línea germinal de los seres humanos y el uso de embriones humanos así como el uso del cuerpo humano o animal con fines industriales o comerciales (Artículo 53(a) y la Regla 23d EPC).

Se informa que los trabajos citados de la literatura que no es de patentes tal como documentos científicos o técnicos o semejantes pueden estar sujetos a protección de propiedad intelectual y/o otra protección de trabajos escritos según sea apropiado con base en las leyes pertinentes. Los textos de propiedad intelectual no pueden ser copiados o usados en otras publicaciones electrónicas o impresas o redistribuidos sin el permiso expreso del propietario de la propiedad intelectual.

XS CPRTENFRDE

BNSDOCID:<XS----2006100103CF-1->

PATENT COOPERATION TREATY

From the
INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

To:

see form PCT/ISA/220

PCT

WRITTEN OPINION OF THE INTERNATIONAL SEARCHING AUTHORITY

(PCT Rule 43*bis*.1)

Date of mailing
(day/month/year) see form PCT/ISA/210 (second sheet)

Applicant's or agent's file reference
see form PCT/ISA/220

FOR FURTHER ACTION
See paragraph 2 below

International application No.	International filing date *(day/month/year)*	Priority date *(day/month/year)*
PCT/GB2006/004471	30.11.2006	01.12.2005

International Patent Classification (IPC) or both national classification and IPC
INV. C07K16/28 A61K39/395 A61P11/00 A61P19/02 A61P29/00 C12N15/13 C12N5/10 C12N15/63 A61K9/00

Applicant
DOMANTIS LIMITED

1. This opinion contains indications relating to the following items:

- ☒ Box No. I Basis of the opinion
- ☐ Box No. II Priority
- ☒ Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability
- ☒ Box No. IV Lack of unity of invention
- ☒ Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement
- ☐ Box No. VI Certain documents cited
- ☐ Box No. VII Certain defects in the international application
- ☒ Box No. VIII Certain observations on the international application

2. FURTHER ACTION

If a demand for international preliminary examination is made, this opinion will usually be considered to be a written opinion of the International Preliminary Examining Authority ("IPEA") except that this does not apply where the applicant chooses an Authority other than this one to be the IPEA and the chosen IPEA has notified the International Bureau under Rule 66.1*bis*(b) that written opinions of this International Searching Authority will not be so considered.

If this opinion is, as provided above, considered to be a written opinion of the IPEA, the applicant is invited to submit to the IPEA a written reply together, where appropriate, with amendments, before the expiration of 3 months from the date of mailing of Form PCT/ISA/220 or before the expiration of 22 months from the priority date, whichever expires later.

For further options, see Form PCT/ISA/220.

3. For further details, see notes to Form PCT/ISA/220.

Name and mailing address of the ISA:	Date of completion of this opinion	Authorized Officer
European Patent Office - P.B. 5818 Patentlaan 2 NL-2280 HV Rijswijk - Pays Bas Tel. +31 70 340 - 2040 Tx: 31 651 epo nl Fax: +31 70 340 - 3016	see form PCT/ISA/210	Vadot, Pierre Telephone No. +31 70 340-3968

Form (PCT/ISA/237) (Cover Sheet) (April 2005)

Box No. I Basis of the opinion

1. With regard to the language, this opinion has been established on the basis of:

   ☒ the international application in the language in which it was filed

   ☐ a translation of the international application into , which is the language of a translation furnished for the purposes of international search (Rules 12.3(a) and 23.1 (b)).

2. With regard to any **nucleotide and/or amino acid sequence** disclosed in the international application and necessary to the claimed invention, this opinion has been established on the basis of:

   a. type of material:

      ☒ a sequence listing

      ☐ table(s) related to the sequence listing

   b. format of material:

      ☒ on paper

      ☒ in electronic form

   c. time of filing/furnishing:

      ☒ contained in the international application as filed.

      ☒ filed together with the international application in electronic form.

      ☐ furnished subsequently to this Authority for the purposes of search.

3. ☐ In addition, in the case that more than one version or copy of a sequence listing and/or table relating thereto has been filed or furnished, the required statements that the information in the subsequent or additional copies is identical to that in the application as filed or does not go beyond the application as filed, as appropriate, were furnished.

4. Additional comments:

Box No. III Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

The questions whether the claimed invention appears to be novel, to involve an inventive step (to be non obvious), or to be industrially applicable have not been examined in respect of

☐ the entire international application

☒ claims Nos. 55,56,60,61

because:

☒ the said international application, or the said claims Nos. 55,56,60,61 relate to the following subject matter which does not require an international search *(specify)*:

see separate sheet

☐ the description, claims or drawings *(indicate particular elements below)* or said claims Nos. are so unclear that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ the claims, or said claims Nos. are so inadequately supported by the description that no meaningful opinion could be formed *(specify)*:

☐ no international search report has been established for the whole application or for said claims Nos.

☐ a meaningful opinion could not be formed without the sequence listing; the applicant did not, within the prescribed time limit:

- ☐ furnish a sequence listing on paper complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ furnish a sequence listing in electronic form complying with the standard provided for in Annex C of the Administrative Instructions, and such listing was not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.
- ☐ pay the required late furnishing fee for the furnishing of a sequence listing in response to an invitation under Rules 13*ter*.1(a) or (b).

☐ a meaningful opinion could not be formed without the tables related to the sequence listings; the applicant did not, within the prescribed time limit, furnish such tables in electronic form complying with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions, and such tables were not available to the International Searching Authority in a form and manner acceptable to it.

☐ the tables related to the nucleotide and/or amino acid sequence listing, if in electronic form only, do not comply with the technical requirements provided for in Annex C-*bis* of the Administrative Instructions.

☐ See Supplemental Box for further details

Box No. IV Lack of unity of invention

1. ☒ In response to the invitation (Form PCT/ISA/206) to pay additional fees, the applicant has, within the applicable time limit:

   ☒ paid additional fees

   ☐ paid additional fees under protest and, where applicable, the protest fee

   ☐ paid additional fees under protest but the applicable protest fee was not paid

   ☐ not paid additional fees

2. ☐ This Authority found that the requirement of unity of invention is not complied with and chose not to invite the applicant to pay additional fees.

3. This Authority considers that the requirement of unity of invention in accordance with Rule 13.1, 13.2 and 13.3 is

   ☐ complied with

   ☒ not complied with for the following reasons:

   see separate sheet

4. Consequently, this report has been established in respect of the following parts of the international application:

   ☒ all parts.

   ☐ the parts relating to claims Nos.

Box No. V Reasoned statement under Rule 43*bis*.1(a)(i) with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

1. Statement

Novelty (N)	Yes:	Claims	1-56,65-67
	No:	Claims	57-64
Inventive step (IS)	Yes:	Claims	
	No:	Claims	1-67
Industrial applicability (IA)	Yes:	Claims	1-54,57-59,62-67
	No:	Claims	

2. Citations and explanations

   see separate sheet

4

Box No. VIII Certain observations on the international application

The following observations on the clarity of the claims, description, and drawings or on the question whether the claims are fully supported by the description, are made:

see separate sheet

Re Item III

Non-establishment of opinion with regard to novelty, inventive step and industrial applicability

1. Claims 55,56,60,61 relate to subject-matter considered by this Authority to be covered by the provisions of Rule 67.1 (iv) PCT. Consequently, no opinion will be formulated with respect to the industrial applicability of the subject-matter of these claims (Article 34(4)(a)(I) PCT).

2. No International Preliminary Examination will be carried out in respect of subject-matter which is not covered by the search report (Rule 66.1(e) PCT).

Re Item IV

Lack of unity of invention

Prima facie the present application provides solutions for at least three different technical problems.
Claims 1-56 (totally) 66,67 (partially) : a domain antibody that binds to interleukin-1 receptor type 1 (IL-1R1) and inhibits binding of interleukin-1 to the receptor but does not inhibit binding of interleukin-1 receptor antagonist to IL-1R1; its dual domain antibody having its second specificity for TNFR1; the isolated nucleic acid; the recombinant nucleic acid; the vector; a host cell comprising the nucleic acid; the pharmaceutical composition; the drug delivery device; the method of producing the domain antibodies and the medical use of the domain antibodies.
Claims 57-65 (totally) 66,67 (partially) : a domain antibody monomer that is resistant to protease degradation for use un therapy.

The single general concept which can be identified *a priori* as linking the different inventions relates to the known feature domain antibody. Document XP004467495 (D3), Holt LJ et al, "Domain antibodies: proteins for therapy", Trends in biotechnology, 21,11, Nov. 2003, 484-490 discloses domain antibodies and the advantages of using them. In the light of this document, the above "single general concept" is not novel and thus cannot be the "single general inventive concept" as laid down in Rule 13.1 PCT. The present application is therefore considered not to fulfil the requirement of unity as laid down in Rule 13.1 PCT.

No other technical features could be identified that form a technical relationship among each of the separate inventions and which could be considered as special technical features within the meaning of Rule 13.2 PCT.

The inventions will be grouped as follows:

Invention 1 : 1-56 (totally) 66,67 (partially) represent a solution to the first problem which can be formulated as the provision of further alternative antibodies against IL-1R1.

Invention 2 : claims 57-65 (totally) 66,67 (partially) represent a solution to a problem which can be formulated as how to decrease the protease degradation of a domain antibody.

The claimed invention first mentioned in the claims has been searched claims 1-56 (totally) 66,67 (partially).

Re Item V

Reasoned statement with regard to novelty, inventive step or industrial applicability; citations and explanations supporting such statement

5.1 Reference is made to the following documents:
D1: WO 2006/059108
D2: WO 2004/022718
D3: XP004467495 (D3), Holt LJ et al, "Domain antibodies: proteins for therapy", Trends in biotechnology, 21,11, Nov. 2003, 484-490
D4: WO 2004/003019
D5: WO 2004/058821
D6: WO 2004/081026

The following opinion is made for the 2 here above defined inventions

5.2 Invention 1: 1-56 (totally) 66,67 (partially) represent a solution to the first problem which can be formulated as the provision of further alternative antibodies against IL-1R1.

5.2.1 Novelty (Art. 33(2) PCT)

Document D2 discloses antibodies against IL-1R1 which inhibit the binding of human IL-1 and IL-1Ra to IL-1R1. D2 fails to disclose a domain antibody.

Document D4 discloses domain antibodies against TNFR1, and casually mentions the possible use of a dual domain antibody having as second specificity the IL-1R1.

Document D5 discloses in the same way as D4 the same dual domain antibody.

The subject-matter of claims 1-56 (totally) 66,67 (partially) is therefore new (Article 33(2) PCT).

5.2.2 Inventive step (Art. 33(3) PCT

Document D2 is considered as the closest prior art.

Difference between D2 and the present application is that this last one discloses an anti-IL-1R1 single-domain Ab.

The effect of these differences is that the single domain antibody does not inhibit binding of Interleukin-1 Receptor Antagonist (IL-1ra) to IL-1R1.

Therefore, the underlying technical problem is to provide an improved Ab.

Starting from D2 and facing the hereabove underlying problem, the skilled person would not be able to modify the antibody of D2 and then arrive to the present solution even when taking into account the teaching of the cited document.

Therefore, inventive step can be acknowledged under Art. (33(3) PCT) for claims of invention 1 (1-56(totally) 66,67 (partially).

5.3 Invention 2 : claims 57-65 (totally) 66,67 (partially) represent a solution to a problem which can be formulated as how to decrease the protease degradation of a domain antibody.

5.3.1 : Novelty (Art. 33(2) PCT)
Document D6 cited in the application is the most pertinent document wherein the resistance to proteases is obtained via conjugation of the domain antibodies to PEG. Examples 10,14-16,18 show that the specificity and efficiency to treat arthritis of the Dab are retained and resistance to proteases of Dab is effective. Therefore, claims 57-64 are considered as not being novel under Art. 33(2) PCT. D6 fails to disclose a pulmonary administration and a Dab having a binding specificity for IL-1R1.

5.3.2 : Inventive step (Art. 33(3) PCT)
Document D6 is considered as the closest prior art document.
Difference between D6 and the current application is that the Dab has a specificity to IL-1R1.
No special effect is linked to this difference.
The underlying problem can thus be considered as an alternative Dab being protease resistant.
Since no special effect is given, the solution of the present application cannot involve an inventive step under Art. 33(3) PCT.

5.4 Method of treatment:
Claims 55,56,60,61 involve compositions or substances in a method of treatment of the human/animal body.
For the assessment of the present claims 55,56,60,61 on the question wether they are industrially applicable, no unified criteria exist in the PCT Contracting States. The patentability can also be dependent upon the formulation of the claims. The EP, for instance, does not recognize as industrially applicable the subject-matter of claims to the use of a compound in medical treatment and the use of such a compound for the manufacture of a medicament for a new medical treatment.

Re Item VI
Certain documents cited

Application No Patent No	Publication date *(day/month/year)*	Filing date *(day/month/year)*	Priority date *(valid claim)* *(day/month/year)*

WO 2006/059108	08.06.2006	01.12.2005	01.12.2004 31.05.2005 24.10.2005

This document has a filing date identical to the priority date of the present application. At the PCT stage, it is not possible to assess this document but during the EP prosecution, this document might be used as a document implying a double patenting case since the antibodies claimed in the present application are the same as in this document, the only difference is that in the present application, BIOCORE assays have been performed for the determination of the epitopes. The discovery of such a new property of an existing antibody is not patentable under the EPC.

Re Item VIII

Certain observations on the International application

8.1 claims 7-9,13,21 deals with the different type of domain antibody and ligand. It is particularly well known in the antibodies field that the change of even 1 amino acid sequence of the variable region can have a detrimental consequence on the property of the antibody and specifically here since the antibody is limited to its domain itself (the active part). Consequently, claims 7-9,13,21 are objected for lack of support and disclosure (Art. 5 and 6 PCT).

8.2 In a later European regional phase objections might be raised against any expression within the description such as "...incorporated by reference..." as the regional patent law requires that the application is self-contained.

8.3 Contrary to the requirements of Rule 5.1(a)(ii) PCT, the relevant background art disclosed in D1-D3 would not appear to be mentioned /discussed in the description, nor are these documents identified therein.

8.4 The repeated use of non restrictive term/phrase "about" or similar terms introduces ambiguity into several claims (cf. PCT guidelines 5.38).

8.5 Dependent claims 45-46 relate to the use of "host", therefore encompassing the use of cells originating from human embryos as well as human or animal body for industrial

and/or commercial purposes.
Applicant's attention is drawn to the fact that, upon entry into the regional phase, patentability of claims relating to human embryos as well as human or animal body may underlie restrictions based on moral grounds. The EPO, for example, does not recognize as patentable the subject-matter of claims to the cloning of human beings, the modification of the germ line identity of human beings and the use of human embryos as well as the use of human or animal body for industrial or commercial purposes (Article 53(a) and Rule 23d EPC).

5/

Bitte beachten Sie, dass angeführte Nichtpatentliteratur (wie z. B. wissenschaftliche oder technische Dokumente) je nach geltendem Recht dem Urheberrechtsschutz und/oder anderen Schutzarten für schriftliche Werke unterliegen könnte. Die Vervielfältigung urheberrechtlich geschützter Texte, ihre Verwendung in anderen elektronischen oder gedruckten Publikationen und ihre Weitergabe an Dritte ist ohne ausdrückliche Zustimmung des Rechtsinhabers nicht gestattet.

Veuillez noter que les ouvrages de la littérature non-brevets qui sont cités, par exemple les documents scientifiques ou techniques, etc., peuvent être protégés par des droits d'auteur et/ou toute autre protection des écrits prévue par les législations applicables. Les textes ainsi protégés ne peuvent être reproduits ni utilisés dans d'autres publications électroniques ou imprimées, ni rediffusés sans l'autorisation expresse du titulaire du droit d'auteur.

Please be aware that cited works of non-patent literature such as scientific or technical documents or the like may be subject to copyright protection and/or any other protection of written works as appropriate based on applicable laws. Copyrighted texts may not be copied or used in other electronic or printed publications or re-distributed without the express permission of the copyright holder.

XS CPRIENFRDE

EPXSDOCID:<XS_____20061001030F.1>

FORMATOS DE ANTICUERPOS DE DOMINIO NO COMPETITIVOS QUE SE ENLAZAN CON EL RECEPTOR DE INTERLEUCINA-1 TIPO-1

RESUMEN-OBJETO Y FINALIDAD DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a monómeros de dAb que se enlazan con IL-1R1, y que inhiben el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el receptor, pero que no inhiben el enlace de IL-1ra con IL-1R1, y a ligandos que comprenden estos monómeros de dAb. La invención se refiere a monómeros de dAb resistentes a la proteasa, y a ligandos que comprenden monómeros de dAb resistentes a la proteasa. La invención también se refiere a ácidos nucleicos que incluyen vectores que codifican los monómeros de dAb y el ligando, a células hospederas que comprenden los ácidos nucleicos, y a un método para producir un monómero de dAb o un ligando. La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden los monómeros de dAb o los ligandos, y a métodos terapéuticos que comprenden la administración de un monómero de dAb o ligando.

* * * * *

FORMATOS DE ANTICUERPOS DE DOMINIO NO COMPETITIVOS QUE SE ENLAZAN CON EL RECEPTOR DE INTERLEUCINA-1 TIPO-1

SOLICITUD RELACIONADA

Esta solicitud reivindica el beneficio de la Solicitud Provisional de los Estados Unidos de Norteamérica Número 60/742,062, presentada el 1 de diciembre de 2005. Todas las enseñanzas de la solicitud anterior se incorporan a la presente como referencia.

ANTECEDENTES DE LA INVENCIÓN

La interleucina-1 (IL-1) es un mediador importante de la respuesta inmune que tiene efectos biológicos sobre varios tipos de células. La interleucina-1 se enlaza con dos receptores, el receptor de interleucina-1 tipo 1 (IL-1R1, CD121A, p80), que transduce la señal hacia dentro de las células después del enlace con IL-1, y el Receptor de interleucina-1 tipo 2 (IL-1R1, CDw121b), que no transduce las señales después del enlace con IL-1, y actúa como un regulador endógeno de IL-1. Otra proteína endógena que regula la interacción de IL-1 con el IL-1R1 es el antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1ra) IL-1ra se enlaza con IL-1R1, pero no activa el IL-1R1 para transducir las señales.

Las señales transducidas a través de IL-1R1 después del enlace con IL-1 (por ejemplo, IL-1α ó IL-1β) inducen un amplio espectro de actividades biológicas que pueden ser patogénicas. Por

ejemplo, las señales transducidas a través de IL-1R1 después del enlace de IL-1, pueden conducir a inflamación local o sistémica, a la elaboración de mediadores inflamatorios adicionales (por ejemplo, IL-6, IL-8, TNF), fiebre, a la activación de las células inmunes (por ejemplo, linfocitos, neutrófilos), anorexia, hipotensión, leucopenia, y trombocitopenia. Las señales transducidas a través de IL-1R1 después del enlace de IL-1 también tienen efectos sobre las células no inmunes, tal como el estímulo de los condrocitos para liberar la colagenasa y otras enzimas que degradan el cartílago, y el estímulo de la diferenciación de las células progenitoras de osteoclastos hasta osteoclastos maduros, lo cual conduce a la resorción del hueso. (Véase, por ejemplo, Hallegua y Weisman, Ann. Theum. Dis. 61.960-967 (2002)) De conformidad con lo anterior, la interacción de IL-1 con IL-1R1 se ha implicado en la patogénesis de varias enfermedades, tales como artritis (por ejemplo, artritis reumatoide, osteoartritis), y enfermedad inflamatoria del intestino.

Ciertos agentes que se enlazan con el Receptor de Interleucina-1 Tipo 1 (IL-1R1), y que neutralizan su actividad (por ejemplo, IL-1ra) han probado ser agentes terapéuticos efectivos para ciertas condiciones inflamatorias, tales como artritis reumatoide moderadamente a severamente activa. Sin embargo, otros agentes que se enlazan con IL-1R1, tales como el anticuerpo anti-IL-1R1 AMG 108 (Amgen), han fracasado para llegar a los puntos finales primarios en los estudios clínicos.

Existe una necesidad de mejores agentes que antagonicen

IL-1R1, y de métodos para administrar estos agentes para la enfermedad.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCIÓN

La invención se refiere a monómeros de anticuerpo de dominio (dAb) que se enlazan con IL-1R1, y que inhiben el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el receptor, pero no inhiben el enlace de IL-1ra con IL-1R1, y a ligandos que comprenden estos monómeros de dAb. Estos ligandos y monómeros de dAb son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de inflamación, enfermedad, u otras condiciones mediadas del todo o en parte por las funciones biológicas inducidas por el enlace de IL-1 con IL-1R1 (por ejemplo, inflamación local o sistémica, elaboración de mediadores inflamatorios (por ejemplo, IL-6, IL-8, TNF), fiebre, activación de las células inmunes (por ejemplo, linfocitos, neutrófilos), anorexia, hipotensión, leucopenia, trombocitopenia). Los ligandos o monómeros de dAb de la invención pueden enlazarse con IL-1R1, e inhiben la función de IL-1R1, sin interferir con las sendas inhibidoras de IL-1R1 endógenas, tales como el enlace de la IL-1ra endógena con el IL-1R1 endógeno. De conformidad con lo anterior, este ligando o monómero de dAb se puede administrar a un sujeto para complementar las sendas reguladoras endógenas que inhiben la actividad de IL-1R1 o de IL-1 *in vivo*. En adición, los ligandos o monómeros de dAb que se enlazan con IL-1R1 y que no inhiben el enlace de IL-1ra con el IL-1R1, proporcionan ventajas para utilizarse como agentes de diagnóstico, debido a que se pueden utilizar para

enlazar y detectar, cuantificar o medir el IL-1R1 en una muestra, y no competirán con IL-1ra en la muestra por el enlace con el IL-1R1. De acuerdo con lo anterior, se puede hacer una determinación precisa de si hay IL-1R1 y cuánto en la muestra.

Los monómeros de dAb que se enlazan con IL-1R1 y que inhiben el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el receptor, pero no inhiben el enlace de IL-1ra con IL-1R1, también son útiles como herramientas de investigación. Por ejemplo, este monómero de dAb se puede utilizar para identificar agentes (por ejemplo, otros dAbs, moléculas orgánicas pequeñas) que se enlacen con IL-1R1, pero que no inhiban el enlace de IL-1ra con el IL-1R1. En un ejemplo ilustrativo, se ensaya un agente o una colección de agentes que se vayan a probar para determinar su capacidad para inhibir el enlace de IL-1 con el IL-1R1, en un ensayo de enlace de receptor de IL-1R1 competitivo, tal como el ensayo de enlace del receptor descrito en la presente. Entonces se pueden estudiar los agentes que inhiben el enlace de IL-1 con el IL-1R1 en este ensayo, en un ensayo de enlace del receptor IL-1R1 competitivo similar; para ver si compiten con un monómero de dAb que se enlace con el IL-1R1 pero que no inhiba el enlace de IL-1ra con el IL-1R1. El enlace competitivo en este ensayo indica que el agente se enlaza con el IL-1R1 y que inhibe el enlace de IL-1 con el receptor, pero que no inhibe el enlace de IL-1ra con el receptor.

En un aspecto, la invención se refiere a un monómero de (dAb) que tiene especificidad de enlace para el receptor de

interleucina-1 tipo 1 (IL-1R1), y que inhibe el enlace de interleucina-1 (IL-1, por ejemplo interleucina-1α (IL-1α) y/o interleucina-1β (IL-1β)) con el receptor, pero que no inhibe el enlace del antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1ra) con IL-1R1.

De una manera preferible, el monómero de dAb inhibe el enlace de IL-1 con IL-1R1 con una IC50 que es ≤ 1 μM. En algunas modalidades, el monómero de dAb inhibe la liberación inducida por IL-1 de la interleucina-8 por parte de las células MRC-5 (ATCC Acceso Número CCL-171) en un ensayo *in vitro*, con una ND50 que es ≤ 1 μM, o de preferencia ≤ 1 nM. En otras modalidades, el monómero de dAb inhibe la liberación inducida por IL-1 de la interleucina-6 en un ensayo de sangre entera, con una ND50 que es ≤ 1 μM. En otras modalidades, el monómero de dAb inhibe la liberación inducida por IL-1 de la interleucina-6 en un ensayo de sangre entera, con una ND50 que es ≤ 1 μM.

Una o más de las regiones de estructura (FR) en el monómero de dAb, pueden comprender: (a) la secuencia de aminoácidos de una región de estructura humana, (b) cuando menos 8 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de una región de estructura humana, o (c) una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana, en donde estas regiones de estructura son como las define Kabat.

Las secuencias de aminoácidos de una o más regiones de estructura en el monómero de dAb pueden ser iguales a las

secuencia de aminoácidos de una región de estructura correspondiente codificada por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de una o más de las regiones de estructura comprenden colectivamente hasta cinco diferencias de aminoácidos en relación con las regiones de estructura correspondientes codificadas por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana.

Las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3, y FR4 en el monómero de dAb, pueden ser iguales a las secuencias de aminoácidos de las regiones de estructura correspondientes codificadas por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3, y FR4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos en relación con las regiones de estructura correspondientes codificadas por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana.

El monómero de dAb puede comprender las regiones FR1, FR2, y FR3, y la secuencia de aminoácidos de estas FR1, FR2, y FR3 pueden ser iguales a las secuencias de aminoácidos de las regiones de estructura correspondientes codificadas por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana. En algunas modalidades, el segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana es DPK9 y JK1.

En algunas modalidades, el monómero de dAb compite por el enlace con IL-1R1 con un dAb seleccionado a partir del grupo que

consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:-110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO-.112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID

NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165), DOM4-1 (SEQ ID NO:8), DOM4-2 (SEQ ID NO:9), DOM4-3 (SEQ ID NO:10), DOM4-4 (SEQ ID NO:11), DOM4-5 (SEQ ID NO:12), DOM4-6 (SEQ ID NO:13), DOM4-7 (SEQ ID NO:14), DOM4-8 (SEQ ID NO:15), DOM4-9 (SEQ ID NO:16), DOM4-10 (SEQ ID NO:17), DOM4-11 (SEQ ID NO:18), DOM4-12 (SEQ ID NO:19), DOM4-13 (SEQ ID NO:20), DOM4-14 (SEQ ID NO:21), DOM4-15 (SEQ ID NO:22), DOM4-20 (SEQ ID NO:23), DOM4-21 (SEQ ID NO:24), DOM4-22 (SEQ ID NO:25), DOM4-23 (SEQ ID NO:26), DOM4-25 (SEQ ID NO:27), DOM4-26 (SEQ ID NO:28), DOM4-27 (SEQ ID NO:29), DOM4-28 (SEQ ID NO:30), DOM4-29 (SEQ ID NO:31), DOM4-31 (SEQ ID NO:32), DOM4-32 (SEQ ID NO:33), DOM4-33 (SEQ ID NO:34), DOM4-34 (SEQ ID NO:35), DOM4-36 (SEQ ID NO:36), DOM4-37 (SEQ ID NO:37), DOM4-38 (SEQ ID NO:38), DOM4-39 (SEQ ID NO:39), DOM4-40 (SEQ ID NO:40), DOM4-41 (SEQ ID

NO:41), DOM4-42 (SEQ ID NO:42), DOM4-44 (SEQ ID NO:43), DOM4-45 (SEQ ID NO:44), DOM4-46 (SEQ ID NO:45), DOM4-49 (SEQ ID NO:46), DOM4-50 (SEQ ID NO:47), DOM4-74 (SEQ ID NO:48), DOM4-75 (SEQ ID NO:49), DOM4-76 (SEQ ID NO:50), DOM4-78 (SEQ ID NO:51), DOM4-79 (SEQ ID NO:52), DOM4-80 (SEQ ID NO:53), DOM4-81 (SEQ ID NO:54), DOM4-82 (SEQ ID NO:55), DOM4-83 (SEQ ID NO:56), DOM4-84 (SEQ ID NO:57), DOM4-85 (SEQ ID NO:58), DOM4-86 (SEQ ID NO:59), DOM4-87 (SEQ ID NO:60), DOM4-88 (SEQ ID NO:61), DOM4-89 (SEQ ID NO:62), DOM4-90 (SEQ ID NO:63), DOM4-91 (SEQ ID NO:64), DOM4-92 (SEQ ID NO:65), DOM4-93 (SEQ ID NO:66), DOM4-94 (SEQ ID NO:67), DOM4-95 (SEQ ID NO:68), DOM4-96 (SEQ ID NO:69), DOM4-97 (SEQ ID NO:70), DOM4-98 (SEQ ID NO:71), DOM4-99 (SEQ ID NO:72), DOM4-100 (SEQ ID NO:73), DOM4-101 (SEQ ID NO:74), DOM4-102 (SEQ ID NO:75), DOM4-103 (SEQ ID NO:76), DOM4-104 (SEQ ID NO:77), DOM4-105 (SEQ ID NO:78), DOM4-106 (SEQ ID NO:79), DOM4-107 (SEQ ID NO:80), DOM4-108 (SEQ ID NO:81), DOM4-109 (SEQ ID NO:82), DOM4-110 (SEQ ID NO:83), DOM4-111 (SEQ ID NO:84), DOM4-112 (SEQ ID NO:85), DOM4-113 (SEQ ID NO:86), DOM4-114 (SEQ ID NO:87), DOM4-115 (SEQ ID NO:88), DOM4-116 (SEQ ID NO:89), DOM4-117 (SEQ ID NO:90), DOM4-118 (SEQ ID NO:91), DOM4-119 (SEQ ID NO:92), DOM4-120 (SEQ ID NO:93), DOM4-121 (SEQ ID NO:94), DOM4-123 (SEQ ID NO:166), DOM4-124 (SEQ ID NO:167) DOM4-125 (SEQ ID NO:168), DOM4-126 (SEQ ID NO:169), DOM4-127 (SEQ ID NO:170),

DOM4-128 (SEQ ID NO:171), DOM4-129 (SEQ ID NO:172), DOM4-129-1 (SEQ ID NO:173,) DOM4-129-2 (SEQ ID NO:174), DOM4-129-3 (SEQ ID NO:175), DOM4-129-4 (SEQ ID NO:176), DOM4-129-5 (SEQ ID NO:177), DOM4-129-6 (SEQ ID NO:178), DOM4-129-7 (SEQ ID NO:179), DOM4-129-8 (SEQ ID NO:180), DOM4-129-9 (SEQ ID NO:181), DOM4-129-10 (SEQ ID NO:182), DOM4-129-11 (SEQ ID NO:183), DOM4-129-12 (SEQ ID NO:184), DOM4-129-13 (SEQ ID NO:185), DOM4-129-14 (SEQ ID NO:186), DOM4-129-15 (SEQ ID NO:187), DOM4-129-16 (SEQ ID NO:188), DOM4-129-17 (SEQ ID NO:189), DOM4-129-18 (SEQ ID NO:190), DOM4-129-19 (SEQ ID NO:191), DOM4-129-20 (SEQ ID NO:192), DOM4-129-21 (SEQ ID NO:193), DOM4-129-22 (SEQ ID NO:194), DOM4-129-23 (SEQ ID NO:195), DOM4-129-24 (SEQ ID NO:196), DOM4-129-25 (SEQ ID NO:197), DOM4-129-26 (SEQ ID NO:198), DOM4-129-27 (SEQ ID NO:199), DOM4-129-28 (SEQ ID NO:200), DOM4-129-29 (SEQ ID NO:201), DOM4-129-31 (SEQ ID NO:202), DOM4-129-32 (SEQ ID NO:203), DOM4-129-33 (SEQ ID NO:204), DOM4-129-34 (SEQ ID NO:205), DOM4-129-35 (SEQ ID NO:206), DOM4-129-37 (SEQ ID NO:207), DOM4-129-38 (SEQ ID NO:208), DOM4-129-39 (SEQ ID NO:209), DOM4-129-40 (SEQ ID NO:210), DOM4-129-41 (SEQ ID NO:211), DOM4-129-42 (SEQ ID NO:212), DOM4-129-43 (SEQ ID NO:213), DOM4-129-44 (SEQ ID NO:214), DOM4-131 (SEQ ID NO:347), DOM4-132 (SEQ ID NO:348), y DOM4-133 (SEQ ID NO:349).

De una manera preferible, el monómero de dAb compite por

el enlace con el IL-1R1, con un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO:1 13), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:-137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID

NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), y DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165).

En otras modalidades, el monómero de dAb comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento con la secuencia de aminoácidos de un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14

(SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:-112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:-132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67

(SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165), DOM4-1 (SEQ ID NO:8), DOM4-2 (SEQ ID NO:9), DOM4-3 (SEQ ID NO:10), DOM4-4 (SEQ ID NO:11), DOM4-5 (SEQ ID NO:12), DOM4-6 (SEQ ID NO:13), DOM4-7 (SEQ ID NO:14), DOM4-8 (SEQ ID NO:15), DOM4-9 (SEQ ID NO:16), DOM4-10 (SEQ ID NO:17), DOM4-11 (SEQ ID NO:18), DOM4-12 (SEQ ID NO:19), DOM4-13 (SEQ ID NO:20), DOM4-14 (SEQ ID NO:21), DOM4-15 (SEQ ID NO:22), DOM4-20 (SEQ ID NO:23), DOM4-21 (SEQ ID NO:24), DOM4-22 (SEQ ID NO:25), DOM4-23 (SEQ ID NO:26), DOM4-25 (SEQ ID NO:27), DOM4-26 (SEQ ID NO:28), DOM4-27 (SEQ ID NO:29), DOM4-28 (SEQ ID NO:30), DOM4-29 (SEQ ID NO:31), DOM4-31 (SEQ ID NO:32), DOM4-32 (SEQ ID NO:33), DOM4-33 (SEQ ID NO:34), DOM4-34 (SEQ ID NO:35), DOM4-36 (SEQ ID NO:36), ' DOM4-37 (SEQ ID NO:37), DOM4-38 (SEQ ID NO:38), DOM4-39 (SEQ ID NO:39), DOM4-40 (SEQ ID NO:40), DOM4-41 (SEQ ID NO:41), DOM4-42 (SEQ ID NO:42), DOM4-44 (SEQ ID NO:43), DOM4-45 (SEQ ID NO:44), DOM4-46 (SEQ ID NO:45), DOM4-49 (SEQ ID NO:46), DOM4-50 (SEQ ID NO:47), DOM4-74 (SEQ ID NO:48), DOM4-75 (SEQ ID NO:49), DOM4-76 (SEQ ID NO:50), DOM4-78 (SEQ ID NO:51), DOM4-79 (SEQ ID NO:52), DOM4-80 (SEQ ID NO:53), DOM4-81 (SEQ ID NO:54), DOM4-82 (SEQ ID NO:55), DOM4-83 (SEQ ID NO:56), DOM4-84 (SEQ ID NO:57), DOM4-85 (SEQ ID NO:58), DOM4-86 (SEQ ID

NO:59), DOM4-87 (SEQ ID NO:60), DOM4-88 (SEQ ID NO:61), DOM4-89 (SEQ ID NO:62), DOM4-90 (SEQ ID NO:63), DOM4-91 (SEQ ID NO:64), DOM4-92 (SEQ ID NO:65), DOM4-93 (SEQ ID NO:66), DOM4-94 (SEQ ID NO:67), DOM4-95 (SEQ ID NO:68), DOM4-96 (SEQ ID NO:69), DOM4-97 (SEQ ID NO:70), DOM4-98 (SEQ ID NO:71), DOM4-99 (SEQ ID NO:72), DOM4-100 (SEQ ID NO:73), DOM4-101 (SEQ ID NO:74), DOM4-102 (SEQ ID NO:75), DOM4-103 (SEQ ID NO:76), DOM4-104 (SEQ ID NO:77), DOM4-105 (SEQ ID NO:78), DOM4-106 (SEQ ID NO:79), DOM4-107 (SEQ ID NO:80), DOM4-108 (SEQ ID NO:81), DOM4-109 (SEQ ID NO:82), DOM4-110 (SEQ ID NO:83), DOM4-111 (SEQ ID NO:84), DOM4-112 (SEQ ID NO:85), DOM4-113 (SEQ ID NO:86), DOM4-114 (SEQ ID NO:87), DOM4-115 (SEQ ID NO:88), DOM4-116 (SEQ ID NO:89), DOM4-117 (SEQ ID NO:90), DOM4-118 (SEQ ID NO:91), DOM4-119 (SEQ ID NO:92), DOM4-120 (SEQ ID NO:93), DOM4-121 (SEQ ID NO:94), DOM4-123 (SEQ ID NO:166), DOM4-124 (SEQ ID NO:167) DOM4-125 (SEQ ID NO:168), DOM4-126 (SEQ ID NO:169), DOM4-127 (SEQ ID NO:170), DOM4-128 (SEQ ID NO:171), DOM4-129 (SEQ ID NO:172), DOM4-129-1 (SEQ ID NO:173,) DOM4-129-2 (SEQ ID NO:174), DOM4-129-3 (SEQ ID NO:175), DOM4-129-4 (SEQ ID NO:176), DOM4-129-5 (SEQ ID NO:177), DOM4-129-6 (SEQ ID NO:178), DOM4-129-7 (SEQ ID NO:179), DOM4-129-8 (SEQ ID NO:180), DOM4-129-9 (SEQ ID NO:181), DOM4-129-10 (SEQ ID NO:182), DOM4-129-11 (SEQ ID NO:183), DOM4-129-12 (SEQ ID NO:184), DOM4-129-13 (SEQ ID NO:185), DOM4-129-14 (SEQ ID

NO:186), DOM4-129-15 (SEQ ID NO:187), DOM4-129-16 (SEQ ID NO:188), DOM4-129-17 (SEQ ID NO:189), DOM4-129-18 (SEQ ID NO:190), DOM4-129-19 (SEQ ID NO:191), DOM4-129-20 (SEQ ID NO:192), DOM4-129-21 (SEQ ID NO:193), DOM4-129-22 (SEQ ID NO:194), DOM4-129-23 (SEQ ID NO:195), DOM4-129-24 (SEQ ID NO:196), DOM4-129-25 (SEQ ID NO:197), DOM4-129-26 (SEQ ID NO:198), DOM4-129-27 (SEQ ID NO:199), DOM4-129-28 (SEQ ID NO:200), DOM4-129-29 (SEQ ID NO:201), DOM4-129-31 (SEQ ID NO:202), DOM4-129-32 (SEQ ID NO:203), DOM4-129-33 (SEQ ID NO:204), DOM4-129-34 (SEQ ID NO:205), DOM4-129-35 (SEQ ID NO:206), DOM4-129-37 (SEQ ID NO:207), DOM4-129-38 (SEQ ID NO:208), DOM4-129-39 (SEQ ID NO:209), DOM4-129-40 (SEQ ID NO:210), DOM4-129-41 (SEQ ID NO:211), DOM4-129-42 (SEQ ID NO:212), DOM4-129-43 (SEQ ID NO:213), DOM4-129-44 (SEQ ID NO:214), DOM4-131 (SEQ ID NO:347), DOM4-132 (SEQ ID NO:348), y DOM4-133 (SEQ ID NO:349).

De preferencia, el monómero de dAb comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento con una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ

ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:-110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO-.142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID

NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), y DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165).

De preferencia, el monómero de dAb se enlaza con el IL-1R1 humano con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, como se determina mediante resonancia de plasmón superficial.

En otro aspecto, la invención se refiere a un ligando que comprende un monómero de dAb que tiene especificidad de enlace para el receptor de interleucina-1 tipo 1 (IL-1R1), y que inhibe el enlace de interleucina-1 (IL-1, por ejemplo interleucina-1α (IL-1α) y/o interleucina-1β (IL-1β)) con el receptor, pero que no inhibe el enlace del Antagonista del Receptor de Interleucina-1 (IL-1ra) con el IL-1R1, y una fracción que prolonga la vida media. La fracción que prolonga la vida media puede ser una fracción de polialquilenglicol, albúmina de suero o un fragmento de la misma, el receptor de transferrina o una porción de enlace de transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de enlace para un polipéptido que mejora la vida media *in vivo*. En algunas modalidades, la fracción que prolonga la vida media es un anticu rpo o un fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de enlace para

la albúmina de suero o el receptor de Fc neonatal. En las modalidades particulares, la fracción que prolonga la vida media es un solo dominio variable de inmunoglobulina que compite con un dAb anti-albúmina de suero dado a conocer en la presente, por el enlace con la albúmina de suero humana. En otras modalidades particulares, la fracción que prolonga la vida media es un solo dominio variable de inmunoglobulina que comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos el 90 por ciento con la secuencia de aminoácidos del dAb anti-albúmina de suero dado a conocer en la presente.

En las modalidades más particulares, la invención es un ligando que comprende un monómero de dAb que tiene especificidad de enlace para IL-1R1, y que inhibe el enlace de IL-1 con el receptor, pero que no inhibe el enlace de IL-1ra con IL-1R1, en donde este monómero de dAb se selecciona a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 y DOM4-122-24. El ligando puede ser, por ejemplo, un monómero de dAb, o un homodímero, homotrímero, u homo-oligómero de este monómero de dAb. El ligando puede comprender además un monómero de dAb que se enlaza con la albúmina de suero, tal como DOM7h-8. Por ejemplo, en algunas modalidades, el ligando comprende DOM4-122-23 y DOM7h-8, o comprende DOM-122-24 y DOM7h-8.

En otras modalidades particulares, la invención es un ligando que comprende un monómero de dAb que tiene especificidad

de enlace para IL-1R1, e inhibe el enlace de IL-1 con el receptor, pero no inhibe el enlace de IL-1ra con el IL-1R1, y un monómero de dAb que tiene especificidad de enlace para el receptor del factor de necrosis tumoral 1 (TNFR1). Si se desea, el ligando puede comprender además una fracción que prolongue la vida media.

De preferencia, el monómero de dAb que tiene especificidad de enlace para el TNFR1, compite por el enlace con el TNFR1 con un dAb anti-TNFR1 descrito en la presente. En algunas modalidades, el monómero de dAb que tiene especificidad de enlace para TNFR1, comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento con una secuencia de aminoácidos de un dAb anti-TNFR1 descrito en la presente.

La invención también se refiere a un ácido nucleico aislado o recombinante que codifica un monómero de dAb o un ligando, y a vectores (por ejemplo, vectores de expresión) que comprenden el ácido nucleico recombinante. La invención también se refiere a una célula hospedera que comprende un ácido nucleico recombinante o un vector, y a un método para producir un ligando o un monómero de dAb, el cual comprende mantener una célula hospedera de la invención bajo condiciones adecuadas para la expresión del ácido nucleico que codifica un ligando o un monómero de dAb de la invención.

La invención también se refiere a composiciones farmacéuticas que comprenden un monómero de dAb o un ligando, y

un vehículo fisiológicamente aceptable. Por ejemplo, una composición para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intra-arterial, intratecal, intra-articular, subcutánea, pulmonar, intranasal, vaginal, o rectal.

La invención también se refiere a un dispositivo de suministro de fármaco que comprende la composición farmacéutica de la invención. Por ejemplo, el dispositivo de suministro de fármaco puede ser un dispositivo de suministro parenteral, un dispositivo de suministro intravenoso, un dispositivo de suministro intramuscular, un dispositivo de suministro intraperitoneal, un dispositivo de suministro transdérmico, un dispositivo de suministro pulmonar, un dispositivo de suministro intra-arterial, un dispositivo de suministro intratecal, un dispositivo de suministro intra-articular, un dispositivo de suministro subcutáneo, un dispositivo de suministro intranasal, un dispositivo de suministro vaginal, o un dispositivo de suministro rectal. Los ejemplos de estos dispositivos de suministro incluyen una jeringa, un dispositivo de suministro transdérmico (por ejemplo, un parche), una cápsula, una tableta, un nebulizador, un inhalador, un atomizador, un aerosolizador, un nebulizador de niebla fina, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un rociador de dosis medida, un nebulizador de dosis medida, un atomizador de dosis medida, y un catéter.

La invención también se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad

terapéuticamente efectiva de un monómero de dAb o un ligando de la invención.

La invención también se refiere a un monómero de dAb o ligando de la invención, para utilizarse en terapia, diagnóstico, y/o profilaxis, y al uso de un monómero de dAb o ligando de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad descrita en la presente (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria, artritis, una enfermedad respiratoria).

La invención también se refiere a un método para el tratamiento de una enfermedad (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria, artritis, una enfermedad respiratoria), el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un monómero de dAb que sea resistente a la degradación por la proteasa.

La invención también se refiere a un monómero de dAb que es resistente a la degradación por la proteasa, para utilizarse en terapia, diagnóstico, o profilaxis, y al uso de este monómero de dAb de la invención para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad descrita en la presente (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria, artritis, una enfermedad respiratoria).

BREVE DESCRIPCIÓN DE LOS DIBUJOS

La Figura 1 es una gráfica que muestra los resultados de un ensayo *in vitro*, en donde se probaron los dAbs para determinar su capacidad para inhibir la liberación de IL-8 inducida por IL-1 a partir de células MRC-5 cultivadas (ATCC, Número de Catálogo CCL-171).

La Figura 1 muestra una curva de respuesta a la dosis para los dAbs anti-IL-1R1, referidos como DOM4-122 y DOM4-129 en este ensayo celular. Los valores ND_{50} de ambos dAbs fueron de aproximadamente 1 µM.

La Figura 2 es una gráfica que muestra los resultados de los ensayos *in vitro*, en donde se probaron dAbs que se sometieron a maduración por afinidad, para determinar su capacidad para inhibir la liberación de IL-8 inducida por IL-1 a partir de las células MRC-5 cultivadas (ATCC, Número de Catálogo CCL-171). La Figura 2 muestra una curva de respuesta a la dosis para DOM4-122-6, DOM4-129-1, DOM4-122-23, E IL-1ra. DOM4-122-6 y DOM4-122-23 son variantes maduradas por afinidad de DOM-4-122, y DOM4-129-1 es una variante madurada por afinidad de DOM4-129. Tanto DOM4-122-6 como DOM4-129-1 tuvieron una ND_{50} de aproximadamente 10 nM en el ensayo, y DOM4-122-23 tuvo una ND_{50} de aproximadamente 1nM en el ensayo.

Las Figuras 3A y 3B son sensogramas que muestran que DOM4-122-23 (Figura 3A) pero no IL-1α (Figura 3B) se enlazaron con IL-1R1, con el que ya estaba enlazada IL-1ra. IL-1ra se inyectó sobre el IL-1R1 inmovilizado, y se enlazó con el receptor inmovilizado. (Inyección 1, de 0 a 60 segundos en las Figuras 3A y 3B). Entonces, se inyectó ya sea DOM4-122-23 o bien IL-1α. (Inyección 2, de 60 a 120 segundos en las Figuras 3A y 3B). Como se ve en los sensogramas, DOM4-122-23 se enlazó con IL-1R1 con el que ya se había enlazado IL-1ra, pero IL-1α no.

La Figura 4 es una gráfica que muestra que las concentraciones crecientes de DOM4-122-23 no inhibieron el enlace de IL-1ra con el IL-1R1 en un ELISA de enlace competitivo, pero que IL-1α inhibió el enlace de IL-1ra con el IL-1R1 en el ensayo. Se mezclaron concentraciones crecientes de DOM-4-122-23 o IL-1α con IL-1ra 500 pM, y la mezcla se aplicó a una placa ELISA que se recubrió con el IL-1R1.

Las Figuras 5A a 5Z ilustran las secuencias de aminoácidos de varios dAbs humanos que se enlazan con el IL-1R1 humano. En algunas de las secuencias, los aminoácidos de las CDR1, CDR2, y CDR3 están subrayados.

Las Figuras 6A a 6Z, 6AA a 6ZZ, 6AAA y 6BBB ilustran las secuencias de nucleótidos de los ácidos nucleicos que codifican los dAbs humanos mostrados en las Figuras 5A-5Z. En algunas de las secuencias, se subrayan los nucleótidos que codifican las CDR1, CDR2, y CDR3.

La Figura 7A es una alineación de las secuencias de aminoácidos de tres Vκs seleccionados mediante el enlace con la albúmina de suero de ratón (MSA). Las secuencias de aminoácidos alineadas son a partir de los Vκs designados como MSA16, que también es referida como DOM7m-16 (SEQ ID NO:723), MSA-12, que también es referida como DOM7m-12 (SEQ ID NO:724), y MSA-26, que también es referida como DOM7m-26 (SEQ ID NO:725).

La Figura 7B es una alineación de las secuencias de aminoácidos de seis Vκs seleccionados mediante el enlace con

albúmina de suero de rata (RCA). Las secuencias de aminoácidos alineadas son a partir de los Vκs designados como DOM7r-1 (SEQ ID NO:726), DOM7r-3 (SEQ ID NO:727), DOM7r-4 (SEQ ID NO:728), DOM7r-5 (SEQ ID NO:729), DOM7r-7 (SEQ ID NO:730), y DOM7r-8 (SEQ ID NO:731).

La Figura 7C es una alineación de las secuencias de aminoácidos de seis Vκs seleccionados mediante el enlace con la albúmina de suero humana (HSA). Las secuencias de aminoácidos alineadas son a partir de los Vκs designados como DOM7h-2 (SEQ ID NO:732), DOM7h-3 (SEQ ID NO:733), DOM7h-4 (SEQ ID NO:734), DOM7h-6 (SEQ ID NO:735), DOM7h-1 (SEQ ID NO:736), y DOM7h-7 (SEQ ID NO:737).

La Figura 7D es una alineación de las secuencias de aminoácidos de siete V_Hs seleccionados mediante el enlace con la albúmina de suero humana, y una secuencia en consenso (SEQ ID NO:738). Las secuencias alineadas son a partir de los V_Hs designados como DOM7h-22 (SEQ ID NO:739), DOM7h-23 (SEQ ID NO:740), DOM7h-24 (SEQ ID NO:741), DOM7h-25 (SEQ ID NO:742), DOM7h-26 (SEQ ID NO:743), DOM7h-21 (SEQ ID NO:744), y DOM7h-27 (SEQ ID NO:745).

La Figura 7E es una alineación de las secuencias de aminoácidos de tres Vκs seleccionados mediante el enlace con albúmina de suero humana y albúmina de suero de rata. Las secuencias de aminoácidos alineadas son a partir de los Vκs designados como DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), DOM7r-13 (SEQ ID

NO:747), y DOM7r-14 (SEQ ID NO:748).

La Figura 8 es una ilustración de las secuencias de aminoácidos de los Vκs seleccionados mediante el enlace con albúmina de suero de rata (RSA). Las secuencias ilustradas son a partir de los Vκs designados como DOM7r-15 (SEQ ID NO:749), DOM7r-16 (SEQ ID NO:750), DOM7r-17 (SEQ ID NO:751), DOM7r-18 (SEQ ID NO:752), DOM7r-19 (SEQ ID NO:753).

Las Figuras 9A-9B son una ilustración de las secuencias de aminoácidos de los V_Hs que se enlazan con albúmina de suero de rata (RSA). Las secuencias ilustradas son de los V_Hs designados como DOM7r-20 (SEQ ID NO:754), DOM7r-21 (SEQ ID NO:755), DOM7r-22 (SEQ ID NO:756), DOM7r-23 (SEQ ID NO:757), DOM7r-24 (SEQ ID NO:758), DOM7r-25 (SEQ ID NO:759), DOM7r-26 (SEQ ID NO:760), DOM7r-27 (SEQ ID NO:761), DOM7r-28 (SEQ ID NO:762), DOM7r-29 (SEQ ID NO:763), DOM7r-30 (SEQ ID NO:764), DOM7r-31 (SEQ ID NO:765), DOM7r-32 (SEQ ID NO:766), y DOM7r-33 (SEQ ID NO:767).

La Figura 10 ilustra las secuencias de aminoácidos de varios V_{HH}s camélidos que se enlazan con albúmina de suero de ratón, que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 2004/041862. Secuencia A (SEQ ID NO:768), secuencia B (SEQ ID NO:769), secuencia C (SEQ ID NO:770), secuencia D (SEQ ID NO:771), secuencia E (SEQ ID NO:772), secuencia F (SEQ ID NO:773), secuencia G (SEQ ID NO:774), secuencia H (SEQ ID NO:775), secuencia I (SEQ ID NO:776), secuencia J (SEQ ID

NO:777), secuencia K (SEQ ID NO:778), secuencia L (SEQ ID NO:779), secuencia M (SEQ ID NO:780), secuencia N (SEQ ID NO:781), secuencia O (SEQ ID NO:782), secuencia P (SEQ ID NO:783), secuencia Q (SEQ ID NO:784).

Las Figuras 11A-11V ilustran las secuencias de aminoácidos de varios dominios variables de inmunoglobulina humana que tienen especificidad de enlace para el TNFR1 humano. Las secuencias de aminoácidos presentadas son contiguas sin huecos; se ha insertado el símbolo ~ en las secuencias para indicar las localizaciones de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs). La CDR1 está flanqueada por ~, la CDR2 está flanqueada por ~~, y la CDR3 está flanqueada por ~~~.

Las Figuras 12A-12B ilustran las secuencias de aminoácidos de varios dominios variables de inmunoglobulina humana que tienen especificidad de enlace para el TNFR1 de ratón. Las secuencias de aminoácidos presentadas son contiguas sin huecos; el símbolo ~ se ha insertado en algunas de las secuencias para indicar las localizaciones de las regiones determinantes de complementariedad (CDRs). La CDR1 está flanqueada por ~, la CDR2 está flanqueada por ~~, y la CDR3 está flanqueada por ~~~.

DESCRIPCIÓN DETALLADA DE LA INVENCIÓN

Dentro de esta memoria descriptiva, la invención se ha descrito con referencia a las modalidades, de una manera que hace posible que se escriba una memoria descriptiva clara y concisa. Se pretende y se debe apreciar que las modalidades se pueden

combinar variablemente o separar sin apartarse de la invención.

Como se utiliza en la presente, el término "ligando" se refiere a un polipéptido que comprende un dominio que tiene especificidad de enlace para un objetivo deseado. De una manera preferible, el dominio de enlace es un solo dominio variable de inmunoglobulina (por ejemplo, V_H, V_L, V_{HH}), que tiene especificidad de enlace para un antígeno objetivo deseado (por ejemplo, una proteína receptora). El dominio de enlace también puede comprender una o más regiones determinantes de complementariedad (CDRs) de un solo dominio variable de inmunoglobulina que tiene especificidad de enlace para un antígeno objetivo deseado en un formato adecuado, de tal manera que el dominio de enlace tiene especificidad de enlace para el antígeno objetivo. Por ejemplo, las regiones determinantes de complementariedad se pueden injertar sobre un andamiaje o esqueleto de proteína adecuado, tal como un aficuerpo, un andamiaje de SpA, un dominio de receptor de LDL clase A, o un dominio de EGF. Además, el ligando puede ser monovalente (por ejemplo, un monómero de dAb), bivalente (homo-bivalente, hetero-bivalente), o multivalente (homo-multivalente, hetero-multivalente), como se describe en la presente. Por consiguiente, "ligandos" incluyen los polipéptidos que consisten en un dAb, incluyen los polipéptidos que consisten esencialmente en este dAb, los polipéptidos que comprenden un dAb (o las regiones determinantes de complementariedad de un dAb) en un formato adecuado, tal como un formato de anticuerpo (por ejemplo, formato

tipo IgG, scFv, Fab, Fab', $F(ab')_2$), o un andamiaje o esqueleto de proteína adecuado, tal como un aficuerpo, un andamiaje de SpA, un dominio de receptor de LDL clase A, o un dominio de EGF, ligandos específicos dobles que comprenden un dAb que se enlaza con una primera proteína objetivo, antígeno, o epítopo (por ejemplo, IL-1R1 ó TNFR-1), y un segundo dAb que se enlaza con otra proteína objetivo, antígeno, o epítopo (por ejemplo, albúmina de suero), y los ligandos multiespecíficos descritos en la presente. El dominio de enlace también puede ser un dominio de proteína que comprenda un sitio de enlace para un objetivo deseado, por ejemplo un dominio de proteína se selecciona a partir de un aficuerpo, un dominio de SpA, un dominio de receptor de LDL clase A, un dominio de EGF, y un avímero (véanse, por ejemplo, las Publicaciones de las Solicitudes de Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Números 2005/0053973, 2005/0089932, 2005/0164301).

La frase "un solo dominio variable de inmunoglobulina" se refiere a una región variable de anticuerpo (V_H, V_{HH}, V_L) que se enlaza específicamente con un antígeno o epítopo, independientemente de otras regiones o dominios V; sin embargo, como se utiliza el término en la presente, un solo dominio variable de inmunoglobulina puede estar presente en un formato (por ejemplo, homo- o hetero-multímero) con otras regiones variables o dominios variables, en donde no se requieran las otras regiones o dominios para el enlace del antígeno mediante el único dominio variable de inmunoglobulina (es decir, en donde el único dominio variable de

inmunoglobulina se enlaza con el antígeno independientemente de los dominios variables adicionales). "Un solo dominio variable de inmunoglobulina" abarca no solamente un polipéptido de un solo dominio variable de anticuerpo aislado, sino que también los polipéptidos más grandes que comprenden uno o más monómeros de una secuencia de polipéptido de un solo dominio variable de anticuerpo. Un "anticuerpo de dominio" o "dAb" es lo mismo que un polipéptido de "un solo dominio variable de inmunoglobulina", como se utiliza el término en la presente. Un polipéptido de un solo dominio variable de inmunoglobulina, como se utiliza en la presente, se refiere a un polipéptido de un solo dominio variable de inmunoglobulina de mamífero, de preferencia humano, pero también incluye de roedor (por ejemplo, como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 00/29004, el contenido de la cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad), o los dAbs de V_{HH} camélidos. Los dAbs camélidos son polipéptidos de un solo dominio variable de inmunoglobulina que se derivan a partir de especies que incluyen camello, llama, alpaca, dromedario, y guanaco, y comprenden anticuerpos de cadena pesada naturalmente desprovistos de cadena ligera: V_{HH}. Las moléculas de V_{HH} son aproximadamente 10 veces más pequeñas que las moléculas de IgG, y como polipéptidos individuales, son muy estables, resistiendo las condiciones extremas de pH y temperatura.

Como se utiliza en la presente, el término "dosis" se refiere a la cantidad de agente (por ejemplo, dAb anti-IL-1R1, antagonista

de TNFR1) administrado a un sujeto todo a la vez (dosis unitaria), o en dos o más administraciones por un intervalo de tiempo definido. Por ejemplo, la dosis puede referirse a la cantidad de agente (por ejemplo, dAb anti-IL-1R1, antagonista de TNFR1) administrado a un sujeto durante el transcurso de 1 día (24 horas) (dosis diaria), dos días, una semana, dos semanas, tres semanas, o uno o más meses (por ejemplo, mediante una sola administración, o mediante dos o más administraciones). El intervalo entre las dosis puede ser cualquier cantidad de tiempo deseada.

Dos dominios de inmunoglobulina son "complementarios" cuando pertenecen a familias de estructuras que forman pares o grupos cognados, o que se derivan a partir de tales familias y retienen esta característica. Por ejemplo, un dominio V_H y un dominio V_L de un anticuerpo son complementarios; dos dominios V_H no son complementarios, y dos dominios V_L no son complementarios. Los dominios complementarios se pueden encontrar en otros miembros de la súper-familia de inmunoglobulina, tales como los dominios V_α y V_β (o γ y δ) del receptor de células-T. Los dominios que son artificiales, tales como los dominios basados en los andamiajes de proteína que no se enlazan con epítopos a menos que se diseñen para hacerlo de esa manera, no son complementarios. De la misma manera, dos dominios basados (por ejemplo) en un dominio de inmunoglobulina y un dominio de fibronectina, no son complementarios.

"Inmunoglobulina" se refiere a una familia de polipéptidos

que retienen la característica de pliegue de inmunoglobulina de las moléculas de anticuerpo, que contiene dos hojas-β, y usualmente, un enlace de disulfuro conservado. Los miembros de la súper-familia de inmunoglobulina están involucrados en muchos aspectos de las interacciones celulares y no celulares *in vivo*, incluyendo los papeles ampliamente extendidos en el sistema inmune (por ejemplo, anticuerpos, moléculas receptoras de células-T, y similares), involucración en la adhesión celular (por ejemplo, las moléculas ICAM), y señalización intracelular (por ejemplo, moléculas receptoras, tales como el receptor del factor de crecimiento derivado de plaquetas). La presente invención es aplicable a todas las moléculas de la súper-familia de inmunoglobulina que posean dominios de enlace. De una manera preferible, la presente invención se refiere a los anticuerpos.

Un "dominio" es una estructura de proteína plegada que retiene su estructura terciaria independientemente del resto de la proteína. En términos generales, los dominios son responsables de las propiedades funcionales separadas de las proteínas, y en muchos casos se pueden agregar, remover, o transferir a otras proteínas sin pérdida de función del resto de la proteína y/o del dominio. Un "solo dominio variable de anticuerpo" es un dominio de polipéptido plegado que comprende secuencias características de los dominios variables de anticuerpo. Por consiguiente, incluye los dominios variables de anticuerpo completos y los dominios variables modificados, por ejemplo, en donde uno o más ciclos han sido

reemplazados por secuencias que no son características de los dominios variables de anticuerpo, o dominios variables de anticuerpo que se han truncado o que comprenden extensiones N- ó C-terminales, así como los fragmentos plegados de los dominios variables que retengan cuando menos en parte la actividad de enlace y especificidad del dominio de longitud completa.

El término "repertorio" se refiere a una colección de diversas variantes, por ejemplo variantes de polipéptido, que difieren en su estructura primaria. Una biblioteca utilizada en la presente invención abarcará un repertorio de polipéptidos que comprendan cuando menos 1,000 miembros.

El término "biblioteca" se refiere a una mezcla de polipéptidos o ácidos nucleicos heterogéneos. La biblioteca está compuesta de miembros, cada uno de los cuales tiene un solo polipéptido o secuencias de ácido nucleico. Hasta este grado, "biblioteca" es sinónimo de "repertorio". Las diferencias de secuencias entre los miembros de la biblioteca son responsables de la diversidad presente en la biblioteca. La biblioteca puede tomar la forma de una simple mezcla de polipéptidos o ácidos nucleicos, o puede estar en la forma de organismos o células, por ejemplo bacterias, virus, células de animales o plantas, y similares, transformados con una biblioteca de ácidos nucleicos. De una manera preferible, cada organismo o célula individual contiene solamente uno o un número limitado de miembros de la biblioteca. De una manera conveniente, los ácidos nucleicos se incorporan en

vectores de expresión, con el objeto de permitir la expresión de los polipéptidos codificados por los ácidos nucleicos. En un aspecto preferido, por consiguiente, una biblioteca puede tomar la forma de una población de organismos huésped, conteniendo cada organismo una o más copias de un vector de expresión que contenga un solo miembros de la biblioteca en forma de ácido nucleico, que se pueda expresar para producir su miembro de polipéptido correspondiente. Por lo tanto, la población de organismos huésped tiene el potencial para codificar un gran repertorio de variantes de polipéptidos genéticamente diversos.

Un "anticuerpo" (por ejemplo, IgG, IgM, IgA, IgD ó IgE) o fragmento (tal como un Fab, $F(ab')_2$, Fv enlazado con disulfuro, scFv, anticuerpo multiespecífico de conformación cerrada, scFv enlazado con disulfuro, diacuerpo), ya sea derivado a partir de cualquier especie que produzca naturalmente un anticuerpo, o bien creado mediante tecnología de ADN recombinante; ya sea aislado a partir del suero, de células-B, hibridomas, transfectomas, levaduras, o bacterias).

Un "ligando específico doble" es un ligando que comprende un primer único dominio variable de inmunoglobulina y un segundo único dominio variable de inmunoglobulina, como se define en la presente, en donde las regiones variables son capaces de enlazarse con dos antígenos diferentes o dos epítopos sobre el mismo antígeno, que normalmente no sean enlazados por una inmunoglobulina monoespecífica. Por ejemplo, los dos epítopos

pueden estar sobre el mismo hapteno, pero no son el mismo epítopo, o pueden estar suficientemente adyacentes para enlazarse mediante un ligando monoespecífico. Los ligandos específicos dobles de acuerdo con la invención se componen de dominios variables que tienen diferentes especificidades, y no contienen pares de dominios variables mutuamente complementarios que tengan la misma especificidad. Los ligandos específicos dobles y los métodos adecuados para la preparación de ligandos específicos dobles se dan a conocer en las Publicaciones Internacionales Números WO 2004/058821, WO 2004/003019, y WO 03/002609, y las enseñanzas totales de cada una de estas solicitudes internacionales publicadas se incorporan a la presente como referencia.

Un "antígeno" es una molécula que se enlaza mediante un ligando de acuerdo con la presente invención. Típicamente, los antígenos se enlazan mediante ligandos de anticuerpo, y son capaces de provocar una respuesta de anticuerpo *in vivo*. Puede ser un polipéptido, proteína, ácido nucleico, u otra molécula. En términos generales, los ligandos específicos dobles de acuerdo con la invención se seleccionan por su especificidad con el objetivo contra un antígeno particular. En el caso de los anticuerpos convencionales y fragmentos de los mismos, el sitio de enlace de anticuerpo mediante los ciclos variables (L1, L2, L3, y H1, H2, H3) es capaz de enlazarse con el antígeno.

Un "epítopo" es una unidad de estructura convencionalmente enlazada mediante un par V_H/V_L de

inmunoglobulina. Los epítopos definen el sitio de enlace mínimo para un anticuerpo, y por lo tanto, representan el objetivo de especificidad de un anticuerpo. En el caso de un anticuerpo de un solo dominio, un epítopo representa la unidad de estructura enlazada mediante un dominio variable en aislamiento.

Una "estructura universal" es una sola secuencia de estructura de anticuerpo correspondiente a las regiones de un anticuerpo conservadas en la secuencia, como es definido por Kabat ("Sequence of Proteins Immunological Interest", como es definido por el Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos), o correspondiente al repertorio o estructura de inmunoglobulina de la línea germinal humana, como es definido por Chothia y Lesk, (1987) J. Mol. Biol. 196:910-917. La invención proporciona el uso de una sola estructura, o de un conjunto de estas estructuras, que se ha encontrado que permiten la derivación de virtualmente cualquier especificidad de enlace a través de la variación en las regiones hiper-variables solas.

"Vida media" es el tiempo que se necesita para que se reduzca la concentración en suero del ligando por el 50 por ciento, *in vitro*, por ejemplo, debido a la degradación del ligando y/o a la eliminación o secuestro del ligando mediante los mecanismos naturales. Los ligandos de la invención se estabilizan *in vivo*, y se aumenta su vida mediante su enlace con moléculas que resistan la degradación y/o la eliminación o el secuestro. Típicamente, estas moléculas son proteínas que se presentan naturalmente, que ellas

mismas tienen una larga vida media *in vivo*. La vida media de un ligando se aumenta si persiste su actividad funcional, *in vivo*, durante un periodo más largo que un ligando similar que no sea específico para la molécula que aumente la vida media. Por consiguiente, un ligando específico para HSA y una molécula objetivo se comparan con el mismo ligando, en donde no esté presente la especificidad para HSA, es decir, no se enlaza con HSA, pero se enlaza con otra molécula. Por ejemplo, se puede enlazarse con un segundo epítopo sobre la misma molécula. Típicamente, la vida media aumenta por el 10 por ciento, el 20 por ciento, el 30 por ciento, el 40 por ciento, el 50 por ciento, o más. Son posibles los aumentos en el rango de 2x, 3x, 4x, 5x, 10x, 20x, 30x, 40x, 50x o más de la vida media. De una manera alternativa, o en adición, son posibles los aumentos en el rango de hasta 30x, 40x, 50x, 60x, 70x, 80x, 90x, 100x, 150x de la vida media.

Como es referido en la presente, el término "compite" significa que se inhibe el enlace de un primer epítopo con su dominio de enlace de epítopo cognado cuando se enlaza un segundo epítopo con su dominio de enlace de epítopo cognado. Por ejemplo, el enlace se puede inhibir estéricamente, por ejemplo, mediante el bloqueo físico de un dominio de enlace, o mediante la alteración de la estructura o del medio ambiente de un dominio de enlace, de tal manera que se reduzca su afinidad o avidez por un epítopo.

Las alineaciones de secuencias de aminoácidos y nucleótidos, y la homología, similitud, o identidad, como se definen

en la presente, de preferencia se preparan y se determinan utilizando el algoritmo de las Secuencias BLAST 2, empleando los parámetros por omisión (Tatusova, T. A. y colaboradores, *FEMS Microbiol Lett,* 774:187-188 (1999)). De una manera alternativa, se emplea el algoritmo BLAST (versión 2.0) para la alineación de secuencias, con los parámetros establecidos en los valores por omisión. BLAST (Basic Local Alignment Search Tool (Herramienta de Búsqueda de Alineación Local Básica)) es el algoritmo de búsqueda heurístico empleado por los programas blastp, blastn, blastx, tblastn, y tblastx; estos programas adscriben significado a sus hallazgos utilizando los métodos estadísticos de Karlin y Altschul, 1990, *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA 87(6):2264-8.

La invención se refiere a monómeros de dAb que se enlazan con IL-1R1, y que inhiben el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el receptor, pero que no inhiben el enlace de IL-1ra con el IL-1R1, y con ligandos que comprendan estos monómeros de dAb. Estos ligandos y monómeros de dAb son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de inflamación, enfermedades, u otras condiciones mediadas del todo o en parte por las funciones biológicas inducidas por el enlace de IL-1 con el IL-1R1 (por ejemplo, inflamación local o sistémica, elaboración de mediadores inflamatorios (por ejemplo, IL-6, IL-8,TNF), fiebre, activación de células inmunes (por ejemplo, linfocitos, neutrófilos), anorexia, hipotensión, leucopenia, trombocitopenia). Los ligandos o monómeros de dAb de la invención se pueden enlazar con IL-1R1, e

inhiben la función de IL-1R1, sin interferir con las sendas inhibidoras de IL-1R1 endógenas, tales como el enlace de la IL-1ra endógena con el IL-1R1 endógeno. De conformidad con lo anterior, este ligando o monómero de dAb se puede administrar a un sujeto para complementar las sendas reguladoras endógenas que inhiben la actividad de IL-1R1 o de IL-1 *in vivo*. En adición, los ligandos o monómeros de dAb que se enlazan con IL-1R1 y que no inhiben el enlace de IL-1ra con el IL-1R1, proporcionan ventajas para utilizarse como agentes de diagnóstico, debido a que se pueden utilizar para enlazar y detectar, cuantificar o medir el IL-1R1 en una muestra, y no competirán con IL-1ra en la muestra por el enlace con el IL-1R1. De acuerdo con lo anterior, se puede hacer una determinación precisa de si hay IL-1R1 y cuánto en la muestra.

Los monómeros de dAb que se enlazan con IL-1R1 y que inhiben el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el receptor, pero no inhiben el enlace de IL-1ra con IL-1R1, también son útiles como herramientas de investigación. Por ejemplo, este monómero de dAb se puede utilizar para identificar agentes (por ejemplo, otros dAbs, moléculas orgánicas pequeñas) que se enlacen con IL-1R1, pero que no inhiban el enlace de IL-1ra con el IL-1R1. En un ejemplo ilustrativo, se ensaya un agente o una colección de agentes que se vayan a probar para determinar su capacidad para inhibir el enlace de IL-1 con el IL-1R1, en un ensayo de enlace de receptor de IL-1R1 competitivo, tal como el ensayo de enlace del receptor descrito en la presente. Entonces se pueden estudiar los

agentes que inhiben el enlace de IL-1 con el IL-1R1 en este ensayo, en un ensayo de enlace del receptor IL-1R1 competitivo similar, para ver si compiten con un monómero de dAb que se enlace con el IL-1R1 pero que no inhiba el enlace de IL-1ra con el IL-1R1. El enlace competitivo en este ensayo indica que el agente se enlaza con el IL-1R1 y que inhibe el enlace de IL-1 con el receptor, pero que no inhibe el enlace de IL-1ra con el receptor.

Ligandos y Monómeros de dAb que se Enlazan con IL-1R1.

La invención proporciona ligandos que comprenden un dAb (por ejemplo, un ligando específico doble que comprende este dAb, monómero de dAb) que se enlaza con IL-1R1 con una K_d de 300 nM a 5 pM (es decir, 3×10^{-7} a 5×10^{-12} M), de preferencia de 50 nM a 20 pM, más preferiblemente de 5 nM a 200 pM, y de una manera muy preferible de 1 nM a 100 pM, por ejemplo $1x\ 10^{-7}$ M o menos, de preferencia 1×10^{-8} M o menos, más preferiblemente 1×10^{-9} M o menos, convenientemente 1×10^{-10} M o menos, y de una manera muy preferible 1×10^{-11} M o menos; y/o una constante de índice $K_{desactivado}$ de 5×10^{-1} s^{-1} a 1×10^{-7} s^{-1}, de preferencia de 1×10^{-2} s^{-1} a 1×10^{-6} s^{-1}, más preferiblemente de 5×10^{-3} s^{-1} a $1x\ 10^{-5}$ s^{-1}, por ejemplo de 5×10^{-1} s^{-1} o menos, de preferencia de 1×10^{-2} s^{-1} o menos, de una manera conveniente 1×10^{-3} s^{-1} o menos, más preferiblemente 1×10^{-4} s^{-1} o menos, todavía de una manera más preferible 1×10^{-5} s^{-1} o menos, y de una manera muy preferible 1×10^{-6} s^{-1} o menos, determinado mediante resonancia de plasmón superficial.

De preferencia, el ligando o el monómero de dAb inhibe el

enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el IL-1R1, pro ejemplo en un ensayo de enlace de receptor, con una concentración inhibidora 50 (IC50) que es igual o menor de aproximadamente 1 μM, por ejemplo una IC50 de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 50 pM, de preferencia de aproximadamente 100 nM a aproximadamente 50 pM, más preferiblemente de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 100 pM, y de una manera conveniente de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 pM; por ejemplo, de aproximadamente 50 nM o menos, de preferencia de aproximadamente 5 nM o menos, más preferiblemente de aproximadamente 500 pM o menos, de una manera conveniente de aproximadamente 200 pM o menos, y de una manera muy preferible de aproximadamente 100 pM o menos.

De preferencia, el ligando o el dAb se enlaza con el IL-1R1 humano, e inhibe el enlace de la IL-1 humana (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el IL-1R1 humano, e inhibe la señalización a través del IL-R1 humano en respuesta al enlace de IL-1.

De una manera preferible, el ligando o el monómero de dAb neutraliza (inhibe la actividad de) la IL-1 o el IL-1R1 en un ensayo convencional (por ejemplo, la liberación inducida por IL-1 de la interleucina-8 mediante las células MRC-5, la liberación inducida por IL-1 de la interleucina-6 por las células de sangre entera) con una dosis neutralizante 50 (ND50) que es menor o igual a aproximadamente 1 μM, por ejemplo una ND50 de aproximadamente 500 nM a aproximadamente 50 pM, de preferencia de

aproximadamente 100 nM a aproximadamente 50 pM, más preferiblemente de aproximadamente 10 nM a aproximadamente 100 pM, de una manera conveniente de aproximadamente 1 nM a aproximadamente 100 pM; por ejemplo, de aproximadamente 50 nM o menos, de preferencia de aproximadamente 5 nM o menos, más preferiblemente de aproximadamente 500 pM o menos, de una manera conveniente de aproximadamente 200 pM o menos, y de una manera muy preferible de aproximadamente 100 pM o menos. Por ejemplo, el ligando o el monómero de dAb puede inhibir la liberación inducida por IL-1 (por ejemplo inducida por IL-1α ó IL-1β) de la interleucina-8 por las células MRC-5 (ATCC, Número de Acceso CCL-171) en un ensayo *in vitro* con una ND50 que es ≤ 10 µM, ≤ 1 µM, ≤ 100 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, ≤ 500 pM, ≤ 300 pM, ≤ 100 pM, ó ≤ 10 pM. En otro ejemplo, el ligando o el monómero de dAb puede inhibir la liberación inducida por IL-1 (por ejemplo, inducida por IL-1α o por IL-1β) de la interleucina-6 en un ensayo de sangre entera *in vitro* con una ND50 que es ≤ 10 µM, ≤ 1 µM, ≤ 100 nM, ≤ 10 nM, ≤ 1 nM, ≤ 500 pM, ≤ 300 pM, ≤ 100 pM, ó ≤ 10 pM.

El ligando puede ser monovalente (por ejemplo, un monómero de dAb) o multivalente (por ejemplo, específico doble, multi-específico) como se describe en la presente. En las modalidades particulares, el ligando es un monómero de dAb que se enlaza con el IL-1R1 humano, y comprende una fracción que prolonga la vida media (como se describe en la presente), tal como una fracción de polietilenglicol.

En otras modalidades, el ligando es multivalente, y comprende dos o más monómeros de dAb que se enlazan con el IL-1R1. Los ligandos multivalentes pueden contener dos o más copias de un dAb particular que se enlace con el IL-1R1, o pueden contener dos o más dAbs que se enlacen con el IL-1R1. Por ejemplo, como se describe en la presente, el ligando puede ser un dímero, trímero, o multímero que comprenda dos o más copias de un dAb particular que se enlace con el IL-1R1, o puede comprender dos o más dAbs diferentes que se enlacen con el IL-1R1. En algunos ejemplos, el ligando es un homo-dímero u homo-trímero que comprende dos o tres copias de un dAb particular que se enlace con el IL-1R1, respectivamente. De una manera preferible, un ligando multivalente no agoniza sustancialmente el IL-1R1 (actúa como un agonista de IL-1R1) en un ensayo celular convencional (es decir, cuando está presente en una concentración de 1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM, 100 µM, 1,000 µM, ó 5,000 µM, da como resultado no más de aproximadamente el 5 por ciento de la actividad mediada por IL-1R1 e inducida por la IL-1 (100 picogramos/mililitro) en el ensayo).

En ciertas modalidades, el ligando multivalente contiene dos o más dAbs que se enlazan con un epítopo o dominio deseado del IL-1R1. Por ejemplo, el ligando multivalente puede comprender dos o más copias de un dAb que compita con IL-1ra por el enlace con el IL-1R1. En otro ejemplo, el ligando multivalente puede comprender dos o más copias de un dAb que no compita con IL-1ra por el enlace con el IL-1R1.

En otras modalidades, el ligando multivalente contiene dos o más dAbs que se enlazan con diferentes epítopos o dominios de IL-1R1. En un ejemplo, el ligando multivalente comprende un primer dAb que se enlaza con un primer epítopo de IL-1R1, y un segundo dAb que se enlaza con un segundo epítopo diferente de IL-1R1. Los ligandos de este tipo se pueden enlazar con IL-1R1 con una alta actividad, y pueden ser más selectivos para el enlace con las células que sobreexpresen IL-1R1 o que expresen IL-1R1 sobre su superficie a una alta densidad, que otros formatos de ligando, tales como los monómeros de dAb.

En ciertas modalidades, los ligandos o los monómeros de dAb de la invención son eficaces en una enfermedad modelo (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria), cuando se administra una cantidad efectiva. En términos generales, una cantidad efectiva en un modelo de enfermedad inflamatoria es de aproximadamente 1 miligramo/kilogramo a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo (por ejemplo, aproximadamente 1 miligramo/kilogramo, aproximadamente 2 miligramos/kilogramo, aproximadamente 3 miligramos/kilogramo, aproximadamente 3 miligramos/kilogramo, aproximadamente 4 miligramos/kilogramo, aproximadamente 5 miligramos/kilogramo, aproximadamente 6 miligramos/kilogramo, aproximadamente 7 miligramos/kilogramo, aproximadamente 8 miligramos/kilogramo, aproximadamente 9 miligramos/kilogramo, o aproximadamente 10 miligramos/kilogramo). Los modelos de enfermedad inflamatoria crónica descritos en la presente son

reconocidos por los expertos en este campo como predictivos de la eficacia terapéutica en seres humanos. La técnica anterior no sugiere la utilización de ligandos o monómeros de dAb, como se describen en la presente, en estos modelos, o que sean eficaces.

Varios modelos animales adecuados de enfermedad respiratoria son conocidos en la materia, y son reconocidos por los expertos en este campo como predictivos de la eficacia terapéutica en seres humanos. Por ejemplo, los modelos animales adecuados de enfermedad respiratoria incluyen los modelos de enfermedad pulmonar obstructiva crónica (véase Groneberg, D. A. y colaboradores, *Respiratory Research* 5:18 (2004)), y los modelos de asma (véase Coffman y colaboradores, *J. Exp. Med.* 201(12): 1875-1879 (2001)). Por ejemplo, el ligando o el monómero de dAb puede ser eficaz en el modelo de ratón de enfermedad pulmonar obstructiva crónica inducida por el humo del tabaco (COPD) (véase, por ejemplo, Wright J. L. y Churg A., *Chest* 122:301S-306S (2002)). Por ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando o monómero de dAb puede reducir o demorar el establecimiento de los síntomas de la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, comparándose con un control adecuado.

En las modalidades particulares, el ligando o el monómero de dAb es eficaz en un modelo convencional de artritis (por ejemplo, artritis inflamatoria, osteoartritis). En la técnica se conocen varios modelos adecuados, por ejemplo, el modelo de artritis inducida por colágeno de ratón (véase, por ejemplo, Juarranz y colaboradores,

Arthritis Research and Therapy, 7:R1034-R1045 (2005)), la artritis inducida por adyuvante de rata (véase, por ejemplo, Halloran, M. y colaboradores, *J. Immunol.*, 65:7492 (1999), Halloran, M. y colaboradores, *Arthritis Rheum.*, 39:810 (1996)), osteoartritis experimental de conejo (véase, por ejemplo, Spriet, y colaboradores, *Osteoarthritis and Cartilage*, 13:171-179 (2005)), y varios modelos de osteoartritis de ratón (véase, por ejemplo, Helminen y colaboradores, *Rheumatology*, 41:848-856 (2002)).

Por ejemplo, la artritis se puede inducir en ratones DBA/1 mediante la inyección de los animales con una emulsión de adyuvante Arthrogen-CIA y colágeno Arthrogen-CIA (MD-Biosciences). Aproximadamente 21 días después de la inyección, se puede administrar el ligando o el monómero de dAb que se vaya a probar (por ejemplo, mediante inyección intraperitoneal). Se pueden medir las calificaciones artríticas clínicas sobre una escala de 0 a 4 para cada una de las cuatro extremidades de los animales, asignando cero para una extremidad normal, y asignando 4 para una extremidad máximamente inflamada con involucramiento de múltiples articulaciones. La administración de una cantidad efectiva de ligando o monómero de dAb puede reducir la calificación artrítica promedio de la suma de las cuatro extremidades en este modelo de artritis inducida por colágeno de ratón, por ejemplo, la calificación artrítica promedio de la suma de las cuatro extremidades se puede reducir por aproximadamente 1 a aproximadamente 16, por aproximadamente 3 a aproximadamente 16, por aproximadamente 6

a aproximadamente 16, por aproximadamente 9 a aproximadamente 16, o por aproximadamente 12 a aproximadamente 16, comparándose con un control adecuado, o puede demorar el establecimiento de los síntomas de artritis, por ejemplo, por aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, o aproximadamente 28 días, comparándose con un control adecuado. En otro ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede dar como resultado una calificación artrítica promedio de la suma de las cuatro extremidades en el modelo de artritis inducida por colágeno de ratón de 0 a aproximadamente 3, de aproximadamente 3 a aproximadamente 5, de aproximadamente 5 a aproximadamente 7, de aproximadamente 7 a aproximadamente 15, de aproximadamente 9 a aproximadamente 15, de aproximadamente 10 a aproximadamente 15, de aproximadamente 12 a aproximadamente 15, o de aproximadamente 14 a aproximadamente 15.

En otras modalidades, el ligando o el monómero de dAb es eficaz en el modelo de artritis ΔARE de ratón (Kontoyiannis y colaboradores, *J. Exp. Med.* 196: 1563-74 (2002)). Por ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede reducir la calificación artrítica promedio en el modelo de artritis ΔARE de ratón, por ejemplo, por aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2.5, por

aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5, por aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5, por aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5, o por aproximadamente 2 a aproximadamente 2.5, comparándose con un control adecuado. En otro ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede demorar el establecimiento de los síntomas de artritis en el modelo de artritis ΔARE de ratón, por ejemplo, por aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, o aproximadamente 28 días, comparándose con un control adecuado. En otro ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede dar como resultado una calificación artrítica promedio en el modelo de artritis ΔARE de ratón de 0 a aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.5, de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 2.5.

En otras modalidades, el ligando o el monómero de dAb es eficaz en el modelo de enfermedad inflamatoria del intestino ΔARE de ratón (IBD) (Kontoyiannis y colaboradores, *J. Exp. Med.* 196: 1563-74 (2002)). Por ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede reducir la calificación de inflamación aguda y/o crónica promedio en el modelo de enfermedad inflamatoria

del intestino ΔARE de ratón, por ejemplo, por aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2.5, por aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5, por aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5, por aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5, o por aproximadamente 2 a aproximadamente 2.5, comparándose con un control adecuado. En otro ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede demorar el establecimiento de los síntomas de la enfermedad inflamatoria del intestino en el modelo de enfermedad inflamatoria del intestino ΔARE de ratón, por ejemplo, por aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, o aproximadamente 28 días, comparándose con un control adecuado. En otro ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede dar como resultado una calificación de inflamación aguda y/o crónica promedio en el modelo de enfermedad inflamatoria del intestino ΔARE de ratón de 0 a aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1, de aproximadamente 1 a aproximadamente 1.5, de aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2, o de aproximadamente 2 a aproximadamente 2.5.

En otras modalidades, el ligando o el monómero de dAb es eficaz en el modelo de enfermedad inflamatoria del intestino inducida por dextrano-sulfato de sodio (DSS) de ratón (véase Okayasu I. y

colaboradores, *Gastroenterology* 98:694-702 (1990); Podolsky K., *J Gasteroenterol. Suplemento 38 XV*:63-66 (2003)). por ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede reducir la calificación de gravedad promedio en el modelo de enfermedad inflamatoria del intestino inducida por dextrano-sulfato de sodio de ratón, por ejemplo, por aproximadamente 0.1 a aproximadamente 2.5, por aproximadamente 0.5 a aproximadamente 2.5, por aproximadamente 1 a aproximadamente 2.5, por aproximadamente 1.5 a aproximadamente 2.5, o por aproximadamente 2 a aproximadamente 2.5, comparándose con un control adecuado. En otro ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede demorar el establecimiento de los síntomas de la enfermedad inflamatoria del intestino en el modelo de enfermedad inflamatoria del intestino inducida por dextrano-sulfato de sodio de ratón, por ejemplo, por aproximadamente 1 día, aproximadamente 2 días, aproximadamente 3 días, aproximadamente 4 días, aproximadamente 5 días, aproximadamente 6 días, aproximadamente 7 días, aproximadamente 10 días, aproximadamente 14 días, aproximadamente 21 días, o aproximadamente 28 días, comparándose con un control adecuado. En otro ejemplo, la administración de una cantidad efectiva del ligando puede dar como resultado una calificación de gravedad promedio en el modelo de enfermedad inflamatoria del intestino inducida por dextrano-sulfato de sodio de ratón de 0 a aproximadamente 0.5, de aproximadamente 0.5 a aproximadamente 1, de aproximadamente 1 a aproximadamente

DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO.135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO.136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), y DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165).

En algunas modalidades, el ligando comprende un dAb que se enlaza específicamente con el IL-1R, inhibe el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el receptor, pero no inhibe el enlace de IL-1ra con el IL-1R1, y comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, cuando menos aproximadamente

el 90 por ciento, cuando menos aproximadamente 91 por ciento, cuando menos aproximadamente 92 por ciento, cuando menos aproximadamente 93 por ciento, cuando menos aproximadamente 94 por ciento, cuando menos aproximadamente 95 por ciento, cuando menos aproximadamente 96 por ciento, cuando menos aproximadamente 97 por ciento, cuando menos aproximadamente 98 por ciento, o cuando menos aproximadamente 99 por ciento con la secuencia de aminoácidos de un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126), DOM4-122-34 (SEQ ID

NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), y DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165).

En algunas modalidades el ligando comprende un dAb que se enlaza con el IL-1R1, y que compite con cualquiera de los dAbs dados a conocer en la presente por el enlace con el IL-1R1 (por ejemplo, IL-1R1 humano).

En las modalidades preferidas, el ligando comprende un

monómero de dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 y DOM4-122-24. Por ejemplo, el ligando puede ser un monómero, o puede ser un hetero- u homo-dímero, trímero, u oligómero de estos dAbs. Si se desea, el ligando puede comprender además una fracción que prolongue la vida media, tal como una fracción de polietilenglicol. En algunas modalidades, el ligando comprende un monómero de dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 y DOM4-122-24, y un monómero de dAb que se enlaza con la albúmina de suero. Por ejemplo, el ligando puede ser un ligando específico doble que comprenda DOM4-122-23 y DOM7h-8, o DOM4-122-23 y DOM7h-8.

El monómero de dAb puede comprender cualquier dominio variable de inmunoglobulina adecuado, y de preferencia comprende un dominio variable humano, o un dominio variable que comprenda las regiones de estructura humanas. En ciertas modalidades, el monómero de dAb comprende una estructura universal, como se describe en la presente.

La estructura universal puede ser una estructura de V_L (Vλ ó Vκ), tal como una estructura que comprenda las secuencias de aminoácidos de estructura codificadas por el segmento genético de inmunoglobulina de la línea germinal humana DPK1, DPK2, DPK3, DPK4, DPK5, DPK6, DPK7, DPK8, DPK9, DPK10, DPK12, DPK13, DPK15, DPK16, DPK18, DPK19, DPK20, DPK21, DPK22, DPK23, DPK24, DPK25, DPK26, ó DPK28. Si se desea, la estructura de V_L puede comprender además la secuencia de aminoácidos de

estructura codificada por el segmento genético de inmunoglobulina de la línea germinal humana J_K1, J_K2, J_K3, J_K4, ó J_K5.

En otras modalidades, la estructura universal puede ser una estructura de V_H, tal como una estructura que comprenda la secuencia de aminoácidos de estructura codificada por el segmento genético de inmunoglobulina de la línea germinal humana DP4, DP7, DP8, DP9, DP10, DP31, DP33, DP38, DP45, DP46, DP47, DP49, DP50, DP51, DP53, DP54, DP65, DP66, DP67, DP68, ó DP69. Si se desea, la estructura de V_H puede comprender además la secuencia de aminoácidos de estructura codificada por el segmento genético de inmunoglobulina de la línea germinal humana J_H1, J_H2, J_H3, J_H4, J_H4b, J_H5, y J_H6.

En ciertas modalidades, el monómero de dAb comprende una o más regiones de estructura que comprenden una secuencia de aminoácidos que es igual que la secuencia de aminoácidos de una región de estructura correspondiente codificada por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de una o más de las regiones de estructura comprenden colectivamente hasta cinco diferencias de aminoácidos en relación con la secuencia de aminoácidos de esta región de estructura correspondiente codificada por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana.

En otras modalidades, las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3, y FW4 del monómero de dAb son iguales a las secuencias de aminoácidos de las regiones de estructura

correspondientes codificadas por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FW1, FW2, FW3, y FW4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos en relación con las secuencias de aminoácidos de las regiones de estructura correspondientes codificadas por este segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana.

En otras modalidades, el monómero de dAb comprende las regiones FW1, FW2, y FW3, y la secuencia de aminoácidos de estas regiones FW1, FW2, y FW3 son iguales que las secuencias de aminoácidos de las regiones de estructura correspondientes codificadas por los segmentos genéticos de anticuerpos de la línea germinal humana.

En las modalidades particulares, el ligando del monómero de dAb comprende la estructura de V_L DPK9, o una estructura de V_H seleccionada a partir del grupo que consiste en DP47, DP45, y DP38. El monómero de dAb puede comprender un sitio de enlace para un ligando genérico, tal como proteína A, proteína L, y proteína G.

En ciertas modalidades, el ligando o el monómero de dAb es sustancialmente resistente a la acumulación. Por ejemplo, en algunas modalidades, se acumula menos de aproximadamente el 10 por ciento, menos de aproximadamente el 9 por ciento, menos de aproximadamente el 8 por ciento, menos de aproximadamente el 7 por ciento, menos de aproximadamente el 6 por ciento, menos de aproximadamente el 5 por ciento, menos de aproximadamente el 4

por ciento, menos de aproximadamente el 3 por ciento, menos de aproximadamente el 2 por ciento, o menos de aproximadamente el 1 por ciento del ligando o monómero de dAb cuando una solución de 1 a 5 miligramos/mililitro, de 5 a 10 miligramos/mililitro, de 10 a 20 miligramos/mililitro, de 20 a 50 miligramos/mililitro, de 50 a 100 miligramos/mililitro, de 100 a 200 miligramos/mililitro, o de 200 a 500 miligramos/mililitro del ligando o del dAb en un solvente, que se utiliza rutinariamente para la formulación de fármacos, tales como suero, suero regulado, suero regulado por citrato, agua, una emulsión, y cualquiera de estos solventes con un excipiente adecuado, tal como aquéllos aprobados por la FDA, se mantiene a aproximadamente 22°C, 22-25°C, 25-30°C, 30-37°C, 37-40°C, 40-50°C, 50-60°C, 60-70°C, 70-80°C, 15-20°C, 10-15°C, 5-10°C, 2-5°C, 0-2°C, de -10° a 0°C, de -20°C a -10°C, de -40°C a -20°C, de -60°C a -40°C, o de -80°C a -60°C, durante un período de tiempo, por ejemplo, de aproximadamente 10 minutos, 1 hora, 8 horas, 24 horas, 2 días, 3 días, 4 días, 1 semana, 2 semanas, 3 semanas, 1 mes, 2 meses, 3 meses, 4 meses, 6 meses, 1 año, ó 2 años.

La acumulación se puede evaluar empleando cualquier método adecuado, tal como, mediante el microscopio, la evaluación de la turbidez de una solución mediante inspección visual o espectroscopía o cualquier otro método adecuado. De preferencia, la acumulación se evalúa mediante dispersión de luz dinámica. Los ligandos o los monómeros de dAb que sean resistentes a la acumulación proporcionan varias ventajas. Por ejemplo, estos

ligandos o monómeros de dAb se pueden producir fácilmente en un alto rendimiento como proteínas solubles mediante expresión utilizando un sistema de producción biológica adecuado, tal como *E. coli*, y se pueden formular y/o almacenar en concentraciones más altas que los polipéptidos convencionales, y con menos acumulación y pérdida de actividad.

En adición, los ligandos o monómeros de dAb que sean resistentes a la acumulación, se pueden producir de una manera más económica que otros polipéptidos de enlace de antígeno o de epítopo (por ejemplo, los anticuerpos convencionales). Por ejemplo, en términos generales, la preparación de polipéptidos de enlace de antígeno o de epítopo pretendidos para aplicaciones *in vivo*, incluye procesos (por ejemplo, filtración de gel), que remueven los polipéptidos acumulados. La falla para remover estos agregados puede dar como resultado una preparación que no sea adecuada para las aplicaciones *in vivo*, debido, por ejemplo, a que los agregados de un polipéptido de enlace de antígeno que se pretenda para actuar como un antagonista, pueden funcionar como un agonista mediante la inducción de reticulación o agrupación del antígeno objetivo. Los agregados de proteína también pueden reducir la eficacia de los polipéptidos terapéuticos mediante la inducción de una respuesta inmune en el sujeto al que se administren.

En contraste, los ligandos o monómeros de dAb resistentes a la acumulación de la invención se pueden preparar para aplicaciones *in vivo* sin la necesidad de incluir pasos de proceso que

remuevan los agregados, y se pueden utilizar en aplicaciones *in vivo* sin los inconvenientes anteriormente mencionados provocados por los agregados de polipéptidos.

En algunas modalidades, el ligando o el monómero de dAb se despliega de una manera reversible cuando se calienta a una temperatura (Ts) y se enfría a una temperatura (Tc), en donde Ts es mayor que la temperatura de fusión (Tm) del dAb, y Tc es menor que la temperatura de fusión del dAb. Por ejemplo, el monómero de dAb puede desplegarse de una manera reversible cuando se calienta a 80°C y se enfría a aproximadamente la temperatura ambiente. Un polipéptido que se despliega de una manera reversible, pierde la función que se despliega, pero vuelve a ganar la función después de replegarse. Estos polipéptidos se distinguen de los polipéptidos que se acumulan cuando se despliegan o que se repliegan de una manera inapropiada (polipéptidos mal plegados), es decir, no vuelven a ganar su función.

El despliegue y repliegue de polipéptidos se puede evaluar, por ejemplo, mediante la detección directa o indirecta de la estructura del polipéptido empleando cualquier método adecuado. Por ejemplo, la estructura del polipéptido se puede detectar mediante dicroísmo circular (CD) (por ejemplo, CD UV-lejano, CD UV-cercano), fluorescencia (por ejemplo, fluorescencia de las cadenas laterales de triptófano), susceptibilidad a la proteólisis, resonancia magnética nuclear (RMN), o mediante la detección o medición de una función del polipéptido que dependa del pliegue

apropiado (por ejemplo, enlace con el ligando objetivo, enlace con el ligando genérico). En un ejemplo, despliegue del polipéptido se evalúa utilizando un ensayo funcional en donde la pérdida de la función de enlace (por ejemplo, el enlace de un ligando genérico y/u objetivo, el enlace de un sustrato) indica que el polipéptido está desplegado.

La extensión de despliegue y repliegue de un ligando o monómero de dAb se puede determinar utilizando una curva de despliegue o de desnaturalización. Una curva de despliegue se puede producir graficando la temperatura como la ordenada, y la concentración relativa del polipéptido plegado como la abscisa. La concentración relativa del ligando o monómero de dAb plegado se puede determinar directa o indirectamente empleando cualquier método adecuado (por ejemplo, dicroísmo circular, fluorescencia, ensayo de enlace). Por ejemplo, se puede preparar una solución de ligando o de monómero de dAb, y se determina la elipticidad de la solución mediante dicroísmo circular. El valor de elipticidad obtenido representa una concentración relativa del ligando o monómero de dAb plegado del 100 por ciento. El ligando o monómero de dAb en la solución se despliega entonces elevando crecientemente la temperatura de la solución, y se determina la elipticidad en incrementos adecuados (por ejemplo, después de cada incremento de un grado en la temperatura). El ligando o monómero de dAb en solución se repliega entonces reduciendo crecientemente la temperatura de la solución, y se determina la elipticidad en

incrementos adecuados. Los datos se pueden graficar para producir una curva de despliegue y una curva de repliegue. Las curvas de despliegue y de repliegue tienen una forma sigmoidal característica que incluye una porción en donde las moléculas de ligando o de monómero de dAb se pliegan, una transición de despliegue/repliegue en donde las moléculas de ligando o monómero de dAb se despliegan hasta diferentes grados, y una porción en donde las moléculas de ligando o monómero de dAb se despliegan. La intercepción del eje-y de la curva de repliegue es la cantidad relativa del ligando o monómero de dAb replegado recuperado. Una recuperación de cuando menos aproximadamente el 50 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 60 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 70 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 75 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, indica que el ligando o monómero de dAb se despliega de una manera reversible.

En una modalidad preferida, la reversibilidad del despliegue del ligando o monómero de dAb se determina mediante la preparación de una solución de ligando o monómero de dAb, y graficando las curvas de despliegue y repliegue por calor. La solución de ligando o monómero de dAb se puede preparar en cualquier solvente adecuado, tal como un regulador acuoso que

tenga un pH adecuado para permitir que se disuelva el ligando o el monómero de dAb (por ejemplo, un pH que esté a aproximadamente 3 unidades arriba o debajo del punto isoeléctrico (pI)). La solución de ligando o monómero de dAb se concentra lo suficiente para permitir que se despliegue/pliegue. Por ejemplo, la solución de ligando o monómero de dAb puede ser de aproximadamente 0.1 µM a aproximadamente 100 µM, o de preferencia de aproximadamente 1 µM a aproximadamente 10 µM.

Si se conoce la temperatura de fusión (Tm) del ligando o monómero de dAb, la solución se puede calentar hasta aproximadamente 10 grados debajo de la Tm (Tm-10), y el pliegue se puede evaluar por la elipticidad o la fluorescencia (por ejemplo, exploración de CD UV-lejano desde 200 nanómetros hasta 250 nanómetros, CD de longitud de onda fija a 235 nanómetros o a 225 nanómetros; espectros de emisión fluorescente de triptófano de 300 a 450 nanómetros con excitación a 298 nanómetros), para proporcionar el 100 por ciento de ligando o monómero de dAb plegado relativo. Entonces la solución se calienta hasta cuando menos 10 grados arriba de la Tm (Tm+10) en incrementos previamente determinados (por ejemplo, incrementos de aproximadamente 0.1 a aproximadamente 1 grado), y se determina la elipticidad o la fluorescencia en cada incremento. Entonces, el ligando o el monómero de dAb se repliega enfriándolo cuando menos a la Tm-10 en incrementos previamente determinados, y se determina la elipticidad o la fluorescencia en cada incremento. Si no

se conoce la temperatura de fusión del ligando o del monómero de dAb, la solución se puede desplegar calentando crecientemente desde aproximadamente 25°C hasta aproximadamente 100°C, y luego se repliega enfriando crecientemente hasta cuando menos aproximadamente 25°C, y se determina la elipticidad o la fluorescencia en cada incremento de calentamiento y enfriamiento. Los datos obtenidos se pueden graficar para producir una curva de despliegue y una curva de repliegue, en donde la intercepción del eje-y de la curva de repliegue es la cantidad relativa de la proteína replegada recuperada. En algunas modalidades, el monómero de dAb no comprende un dominio variable de inmunoglobulina camélido, o uno o más aminoácidos de estructura que sean únicos para los dominios variables de inmunoglobulina codificados por los segmentos genéticos de anticuerpo de la línea germinal de camélido.

De una manera preferible, el ligando o monómero de dAb se secreta en una cantidad de cuando menos aproximadamente 0.5 miligramos/litro, cuando se expresa en *E. coli* o en especies de *Pichia* (por ejemplo, *P. pastoris*). En otras modalidades preferidas, el monómero de dAb se secreta en una cantidad de cuando menos aproximadamente 0.75 miligramos/litro, cuando menos aproximadamente 1 miligramo/litro, cuando menos aproximadamente 4 miligramos/litro, cuando menos aproximadamente 5 miligramos/litro, cuando menos aproximadamente 10 miligramos/litro, cuando menos aproximadamente 15 miligramos/litro, cuando menos aproximadamente 20 miligramos/litro, cuando menos

aproximadamente 25 miligramos/litro, cuando menos aproximadamente 30 miligramos/litro, cuando menos aproximadamente 35 miligramos/litro, cuando menos aproximadamente 40 miligramos/litro, cuando menos aproximadamente 45 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 50 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 100 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 200 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 300 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 400 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 500 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 600 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 700 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 800 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 900 miligramos/litro, o cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, cuando se expresa en *E. coli* o en especies de *Pichia* (por ejemplo, *P. pastoris*). En otras modalidades preferidas, el monómero de dAb se secreta en una cantidad de cuando menos aproximadamente 1 miligramo/litro hasta cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, de cuando menos aproximadamente 1 miligramo/litro a cuando menos aproximadamente 750 miligramos/litro, de cuando menos aproximadamente 100 miligramos/litro a cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, de cuando menos aproximadamente 200 miligramos/litro a cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro,

de cuando menos aproximadamente 300 miligramos/litro a cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, de cuando menos aproximadamente 400 miligramos/litro a cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, de cuando menos aproximadamente 500 miligramos/litro a cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, de cuando menos aproximadamente 600 miligramos/litro a cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, de cuando menos aproximadamente 700 miligramos/litro a cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, de cuando menos aproximadamente 800 miligramos/litro a cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, o de cuando menos aproximadamente 900 miligramos/litro a cuando menos aproximadamente 1 gramo/litro, cuando se expresa en *E. coli* o en especies de *Pichia* (por ejemplo, *P. pastoris*). Aunque los ligandos y monómeros de dAb descritos en la presente se pueden secretar cuando sean expresados en *E. coli* o en especies de *Pichia* (por ejemplo, *P. pastoris*), se pueden producir empleando cualquier método adecuado, tal como los métodos químicos sintéticos o los métodos de producción biológica que no empleen *E. coli* o las especies de *Pichia*.

Monómeros de dAb que se Enlazan con la Albúmina de Suero.

El ligando de la invención puede comprender un monómero de dAb que se enlace con albúmina de suero (SA) con una K_d de 1 nM a 500 µM (es decir, $x10^{-9}$ a $5x10^{-4}$), de preferencia de 100 nM a 10 µM. De una manera preferible, para un ligando específico doble que comprenda un primer dAb anti-albúmina de suero, y un segundo

dAb con otro objetivo, la afinidad (por ejemplo, K_d y/o $K_{desactivado}$, medida mediante resonancia de plasmón superficial, por ejemplo utilizando BiaCore) del segundo dAb para su objetivo, es de 1 a 100,000 veces (de preferencia de 100 a 100,000, más preferiblemente de 1,000 a 100,000, o de 10,000 a 100,000 veces) la afinidad del primer dAb por la albúmina de suero. Por ejemplo, el primer dAb se enlaza con la albúmina de suero con una afinidad de aproximadamente 10 µM, mientras que el segundo dAb se enlaza con su objetivo con una afinidad de 100 pM. De preferencia, la albúmina de suero es albúmina de suero humana (HSA). En una modalidad, el primer dAb (o un monómero de dAb) se enlaza con la albúmina de suero (por ejemplo, albúmina de suero humana) con una K_d de aproximadamente 50, de preferencia 70, y más preferiblemente 100, 150, ó 200 nM.

En ciertas modalidades, el monómero de dAb que se enlaza con la albúmina de suero resiste la acumulación, se despliega reversiblemente, y/o comprende una región de estructura como se describe anteriormente para los monómeros de dAb que se enlazan con IL-1R1.

En las modalidades particulares, el fragmento de enlace de antígeno de un anticuerpo que se enlaza con la albúmina de suero es un dAb que se enlaza con la albúmina de suero humana. En ciertas modalidades, el dAb se enlaza con la albúmina de suero humana, y compite por el enlace con la albúmina con un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM7m-16 (SEQ ID NO:723),

DOM7m-12 (SEQ ID NO:724), DOM7m-26 (SEQ ID NO:725), DOM7r-1 (SEQ ID NO:726), DOM7r-3 (SEQ ID NO:727), DOM7r-4 (SEQ ID NO:728), DOM7r-5 (SEQ ID NO:729), DOM7r-7 (SEQ ID NO:730), DOM7r-8 (SEQ ID NO:731), DOM7h-2 (SEQ ID NO:732), DOM7h-3 (SEQ ID NO:733), DOM7h-4 (SEQ ID NO:734), DOM7h-6 (SEQ ID NO:735), DOM7h-1 (SEQ ID NO:736), DOM7h-7 (SEQ ID NO:737), DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), DOM7r-13 (SEQ ID NO:747), DOM7r-14 (SEQ ID NO:748), DOM7h-22 (SEQ ID NO:739), DOM7h-23 (SEQ ID NO:740), DOM7h-24 (SEQ ID NO:741), DOM7h-25 (SEQ ID NO:742), DOM7h-26 (SEQ ID NO:743), DOM7h-21 (SEQ ID NO:744), DOM7h-27 (SEQ ID NO:745), DOM7r-15 (SEQ ID NO:749), DOM7r-16 (SEQ ID NO:750), DOM7r-17 (SEQ ID NO:751), DOM7r-18 (SEQ ID NO:752), DOM7r-19 (SEQ ID NO:753), DOM7r-20 (SEQ ID NO:754), DOM7r-21 (SEQ ID NO:755), DOM7r-22 (SEQ ID NO:756), DOM7r-23 (SEQ ID NO:757), DOM7r-24 (SEQ ID NO:758), DOM7r-25 (SEQ ID NO:759), DOM7r-26 (SEQ ID NO:760), DOM7r-27 (SEQ ID NO:761), DOM7r-28 (SEQ ID NO:762), DOM7r-29 (SEQ ID NO:763), DOM7r-30 (SEQ ID NO:764), DOM7r-31 (SEQ ID NO:765), DOM7r-32 (SEQ ID NO:766), y DOM7r-33 (SEQ ID NO:767).

En ciertas modalidades, el dAb se enlaza con la albúmina de suero humana, y comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, o de cuando menos

aproximadamente el 95 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 99 por ciento, con la secuencia de aminoácidos de un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM7m-16 (SEQ ID NO:723), DOM7m-12 (SEQ ID NO:724), DOM7m-26 (SEQ ID NO:725), DOM7r-1 (SEQ ID NO:726), DOM7r-3 (SEQ ID NO:727), DOM7r-4 (SEQ ID NO:728), DOM7r-5 (SEQ ID NO:729), DOM7r-7 (SEQ ID NO:730), DOM7r-8 (SEQ ID NO:731), DOM7h-2 (SEQ ID NO:732), DOM7h-3 (SEQ ID NO:733), DOM7h-4 (SEQ ID NO:734), DOM7h-6 (SEQ ID NO:735), DOM7h-1 (SEQ ID NO:736), DOM7h-7 (SEQ ID NO:737), DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), DOM7r-13 (SEQ ID NO:747), DOM7r-14 (SEQ ID NO:748), DOM7h-22 (SEQ ID NO:739), DOM7h-23 (SEQ ID NO:740), DOM7h-24 (SEQ ID NO:741), DOM7h-25 (SEQ ID NO:742), DOM7h-26 (SEQ ID NO:743), DOM7h-21 (SEQ ID NO:744), DOM7h-27 (SEQ ID NO:745), DOM7r-15 (SEQ ID NO:749), DOM7r-16 (SEQ ID NO:750), DOM7r-17 (SEQ ID NO:751), DOM7r-18 (SEQ ID NO:752), DOM7r-19 (SEQ ID NO:753), DOM7r-20 (SEQ ID NO:754), DOM7r-21 (SEQ ID NO:755), DOM7r-22 (SEQ ID NO:756), DOM7r-23 (SEQ ID NO:757), DOM7r-24 (SEQ ID NO:758), DOM7r-25 (SEQ ID NO:759), DOM7r-26 (SEQ ID NO:760), DOM7r-27 (SEQ ID NO:761), DOM7r-28 (SEQ ID NO:762), DOM7r-29 (SEQ ID NO:763), DOM7r-30 (SEQ ID NO:764), DOM7r-31 (SEQ ID NO:765), DOM7r-32 (SEQ ID NO:766), y DOM7r-33 (SEQ ID NO:767).

Por ejemplo, el dAb que se enlaza con la albúmina de suero humana puede comprender una secuencia de aminoácidos que tenga una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 99 por ciento con DOM7h-2 (SEQ ID NO:732), DOM7h-3 (SEQ ID NO:733), DOM7h-4 (SEQ ID NO:734), DOM7h-6 (SEQ ID NO:735), DOM7h-1 (SEQ ID NO:736), DOM7h-7 (SEQ ID NO:737), DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), DOM7r-13 (SEQ ID NO:747), DOM7r-14 (SEQ ID NO:748), DOM7h-22 (SEQ ID NO:739), DOM7h-23 (SEQ ID NO:740), DOM7h-24 (SEQ ID NO:741), DOM7h-25 (SEQ ID NO:742), DOM7h-26 (SEQ ID NO.743), DOM7h-21 (SEQ ID NO:744), y DOM7h-27 (SEQ ID NO:745).

La identidad de secuencias de aminoácidos de preferencia se determina utilizando un algoritmo de alineación de secuencias adecuado y los parámetros por omisión, tal como BLAST P (Karlin y Altschul, *Proc Natl. Acad. Sci.* EUA 87(6):2264-2268 (1990)).

En las modalidades más particulares, el dAb es un dAb de V_κ que se enlaza con la albúmina de suero humana, y tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en DOM7h-2 (SEQ ID NO:732), DOM7h-3 (SEQ ID NO:733), DOM7h-4 (SEQ ID NO:734), DOM7h-6 (SEQ ID NO:735), DOM7h-1

(SEQ ID NO:736), DOM7h-7 (SEQ ID NO:737), DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), DOM7r-13 (SEQ ID NO:747), y DOM7r-14 (SEQ ID NO:748), o un dAb de V_H que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en DOM7h-22 (SEQ ID NO:739), DOM7h-23 (SEQ ID NO:740), DOM7h-24 (SEQ ID NO:741), DOM7h-25 (SEQ ID NO:742), DOM7h-26 (SEQ ID NO:743), DOM7h-21 (SEQ ID NO:744), y DOM7h-27 (SEQ ID NO:745). En otras modalidades, el fragmento de enlace de antígeno de un anticuerpo que se enlaza con albúmina de suero es un dAb que se enlaza con la albúmina de suero humana, y comprende las regiones determinantes de complementariedad de cualquiera de las secuencias de aminoácidos anteriores.

La V_{HH} de camélido adecuada que se enlaza con la albúmina de suero incluye las que se dan a conocer en la Publicación Internacional Número WO 2004/041862 (Ablynx N. V.), y en la presente (SEQ ID NOs 768-784). En ciertas modalidades, la V_{HH} de camélido se enlaza con albúmina de suero humana, y comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, o de cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o de cuando menos

aproximadamente el 99 por ciento con las SEQ ID NO:768, SEQ ID NO:769, SEQ ID NO:770, SEQ ID NO:771, SEQ ID NO:772, SEQ ID NO:773, SEQ ID NO:774, SEQ ID NO:775, SEQ ID NO:776, SEQ ID NO:777, SEQ ID NO:778, SEQ ID NO:779, SEQ ID NO:780, SEQ ID NO:781, SEQ ID NO:782, SEQ ID NO:783, o SEQ ID NO:784. La identidad de secuencias de aminoácidos de preferencia se determina utilizando un algoritmo de alineación de secuencias adecuado y los parámetros por omisión, tal como BLAST P (Karlin y Altschul, *Proc. Natl. Acad. Sci* EUA 87(6).2264-2268 (1990)).

En algunas modalidades, el ligando comprende un dAb anti-albúmina de suero que compite con cualquier dAb anti-albúmina de suero dado a conocer en la presente por el enlace con la albúmina de suero (por ejemplo, la albúmina de suero humana).

Monómeros de dAb que se Enlazan con el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral-1 (TNFR1).

El ligando de la invención puede comprender un monómero de dAb que se enlace con el TNFR1. El TNFR1 es un receptor transmembrana que contiene una región extracelular que se enlaza con el ligando, y un dominio intracelular que carece de la actividad de transducción de señal intrínseca, pero que se puede asociar con las moléculas de transducción de señales. El complejo de TNFR1 con el TNF enlazado contiene tres cadenas de TNFR1 y tres cadenas de TNF. (Banner y colaboradores, *Cell.* 73(3) 431-445 (1993)). El ligando de TNF está presente como un trímero, el cual se enlaza con tres cadenas de TNFR1. (*Id.*). Las tres cadenas de TNFR1 se

agrupan estrechamente juntas en el complejo de receptor-ligando, y esta agrupación es un requisito previo para la transducción de señal mediada por el TNFR1. De hecho, los agentes multivalentes que se enlazan con el TNFR1, tales como los anticuerpos anti-TNFR1, pueden inducir la agrupación de TNFR1 y la transducción de señal en ausencia de TNF, y se utilizan comúnmente como agonistas de TNFR1. (Véase, por ejemplo, Belka y colaboradores, *EMBO*, 74(6):1156-1165 (1995); Mandik-Nayak y colaboradores, *J. Immunol*, 167:1920-1928 (2001)). De conformidad con lo anterior, los agentes multivalentes que se enlazan con TNFR1 en general no son antagonistas efectivos de TNFR1, inclusive cuando bloqueen el enlace de TNFα con el TNFR1.

La región extracelular del TNFR1 comprende un segmento amino-terminal de 13 aminoácidos (aminoácidos 1-13 de la SEQ ID NO:996 (humana); aminoácidos 1-13 de la SEQ ID NO:997 (de ratón)), el Dominio 1 (aminoácidos 14-53 de la SEQ ID NO:996 (humana); aminoácidos 14-53 de la SEQ ID NO:997 (de ratón)), el Dominio 2 (aminoácidos 54-97 de la SEQ ID NO:996 (humana); aminoácidos 54-97 de la SEQ ID NO:997 (de ratón)), el Dominio 3 (aminoácidos 98-138 de la SEQ ID NO:996 (humana); aminoácidos 98-138 de la SEQ ID NO:997 (de ratón)), y el Dominio 4 (aminoácidos 139-167 de la SEQ ID NO:996 (humana); aminoácidos 139-167 de la SEQ ID NO:997 (de ratón)), la cual es seguida por una región proximal de membrana (aminoácidos 168-182 de la SEQ ID NO:996 (humana); aminoácidos 168-183 SEQ ID NO:997 (de ratón)).

(Véase Banner y colaboradores, *Cell* 73(3) 431-445 (1993), y Loetscher y colaboradores, *Cell* 61(2) 351-359 (1990)). Los Dominios 2 y 3 hacen contacto con el ligando enlazado (TNFβ, TNFα). (Banner y colaboradores, *Cell*, 73(3) 431-445 (1993)). La región extracelular del TNFR1 también contiene una región referida como el dominio de ensamble de pre-enlace de ligando o dominio PLAD (aminoácidos 1-53 de la SEQ ID NO:996 (humana); aminoácidos 1-53 de la SEQ ID NO:997 (de ratón)). (El Gobierno de los Estados Unidos de Norteamérica, Publicación Internacional Número WO 01/58953; Deng y colaboradores, *Nature Medicine*, doi: 10.1038/nm1304 (2005)).

TNFR1 se cubre desde la superficie de las células *in vivo* a través de un proceso que incluye la proteólisis del TNFR1 en el Dominio 4, o en la región proximal de membrana (aminoácidos 168-182 de la SEQ ID NO:213, aminoácidos 168-183 de la SEQ ID NO:215, respectivamente), para producir una forma soluble de TNFR1. El TNFR1 soluble retiene la capacidad para enlazarse con el TNFα, y de esta manera, funciona como un inhibidor endógeno de la actividad del TNFα

La región extracelular del TNFR1 humano tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

LVPHLGDREKRDSVCPQGKYIHPQNNSICCTKCHKGTYLYNDCPGPGQ
DTDCRECESGSFTASENHLRHCLSCSKCRKEMGQVEISSCTVDRDTV
CGCRKNQYRHYWSENLFQCFNCSLCLNGTVHLSCQEKQNTVCTCHA
GFFLRENECVSCSNCKKSLECTKLCLPQIENVKGTEDSGTT (SEQ ID NO:996).

La región extracelular del TNFR1 de murino (*Mus musculus*) tiene la siguiente secuencia de aminoácidos:

LVPSLGDREKRDSLCPQGKYVHSKNNSICCTKCHKGTYLVSDCPSPGR DTVCRECEKGTFTASQNYLRQCLSCKTCRKEMSQVEISPCQADKDTVC GCKENQFQRYLSETHFQCVDCSPCFNGTVTIPCKETQNTVCNCHAGFF LRESECVPCSHCKKNEECMKLCLPPPLANVTNPQDSGTA (SEQ ID NO:997).

Los dAb anti-TNFR1 adecuados para utilizarse en la invención (por ejemplo, los ligandos descritos en la presente), tienen especificidad de enlace para el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral-1 (TNFR1; p55; CD120a). De una manera preferible, los antagonistas de TNFR1 no tienen especificidad de enlace para el Factor de Necrosis Tumoral-2 (TNFR2), o no antagonizan sustancialmente el TNFR2. Un antagonista de TNFR1 no antagoniza sustancialmente el TNFR2 cuando el antagonista (1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM, ó 100 µM) da como resultado una inhibición no mayor de aproximadamente el 5 por ciento de la actividad mediada por el TNFR2 inducida por el TNFα (100 picogramos/mililitro) en un ensayo celular convencional. En ciertas modalidades, el monómero de dAb que se enlaza con el TNFR1 resiste la acumulación, se despliega de una manera reversible, y/o comprende una región de estructura como se describe anteriormente para los monómeros de dAb que se enlazan con el IL-1R1.

Los dAbs anti-TNFR1 y los ligandos adecuados que comprenden estos dAbs, no inducen reticulación o agrupación del

TNFR1 sobre la superficie de las células, que puede conducir a la activación del receptor y de la transducción de señales. En las modalidades particulares, el ligando comprende un dAb anti-TNFR1 que se enlaza con el Dominio 1 del TNFR1. En las modalidades más particulares, el ligando comprende un dAb anti-TNFR1 que se enlaza con el Dominio 1 del TNFR1, y que compite con TAR2m-21-23 por el enlace con el TNFR1 de ratón, o que compite con el TAR2h-205 por el enlace con el TNFR1 humano.

En ciertas modalidades, el dAb anti-TNFR1 se enlaza con el Dominio 2 y/o Dominio 3 del TNFR1. En las modalidades particulares, el dAb anti-TNFR1 compite con TAR2h-10-27, TAR2h-131-8, TAR2h-15-8, TAR2h-35-4, TAR2h-154-7, TAR2h-154-10, ó TAR2h-185-25 por el enlace con el TNFR1 (por ejemplo, TNFR1 humano y/o de ratón)

De preferencia, los monómeros de dAb anti-TNFR1 adecuados para utilizarse en los ligandos de la invención se enlazan con el TNFR1 con una K_d de 300 nM a 5 pM (es decir, 3×10^{-7} a 5×10^{-12} M), de preferencia de 50 nM a 20 pM, más preferiblemente de 5 nM a 200 pM, y de una manera muy preferible de 1 nM a 100 pM, por ejemplo de 1×10^{-7} M o menos, de preferencia de 1×10^{-8} M o menos, más preferiblemente de 1×10^{-9} o menos, de una manera conveniente de 1×10^{-10} M o menos, y de una manera muy preferible de 1×10^{-11}M o menos; y/o una constante de índice $K_{desactivado}$ de 5×10^{-1} s^{-1} a 1×10^{-7} s^{-1}, de preferencia de 1×10^{-2} s^{-1} a 1×10^{-6} s^{-1}, más preferiblemente de 5×10^{-3} a 1×10^{-5} s^{-1}, por ejemplo de 5×10^{-1} s^{-1}

o menos, de preferencia de 1 x 10^{-2} s^{-1} o menos, de una manera conveniente de 1 x 10^{-3} s^{-1} o menos, y de una manera muy preferible de 1 x 10^{-4} s^{-1} o menos, todavía más preferiblemente de 1 x 10^{-5} s^{-1} o menos, y muy preferiblemente de 1 x 10^{-6} s^{-1} o menos, determinado mediante resonancia de plasmón superficial. (La K_d = $K_{desactivado}/K_{activado}$). Ciertos monómeros de dAb anti-TNFR1 adecuados para utilizarse en la invención se enlazan específicamente con el TNFR1 humano con una K_d de 50 nM a 20 pM, y una constante de índice $K_{desactivado}$ de 5 x 10^{-1} s^{-1} a 1 x 10^{-7} s^{-1}, determinado mediante resonancia de plasmón superficial.

Algunos monómeros de dAb anti-TNFR1 inhiben el enlace del TNFα al TNFR1. Por ejemplo, algunos monómeros de dAb anti-TNFR1 inhiben el enlace del TNFα al TNFR1 con una concentración inhibidora 50 (IC50) de 500 nM a 50 pM, de preferencia de 100 nM a 50 pM, más preferiblemente de 10 nM a 100 pM, de una manera conveniente de 1 nM a 100 pM; por ejemplo de 50 nM o menos, de preferencia de 5 nM o menos, más preferiblemente de 500 pM o menos, más preferiblemente de una manera conveniente de 200 pM o menos, y de una manera muy preferible de 100 pM o menos. De preferencia, el TNFR1 es el TNFR1 humano.

Otros monómeros de dAb anti-TNFR1 no inhiben el enlace del TNFα con el TNFR1, pero inhiben la transducción de señal mediada a través del TNFR1. Por ejemplo, un monómero de dAb anti-TNFR1 puede inhibir la agrupación inducida por el TNFα del TNFR1, que precede a la transducción de señal a través del TNFR1. Por

ejemplo, ciertos monómeros de dAb anti-TNFR1 pueden enlazarse con el TNFR1 e inhibir la señalización mediada por el TNFR1, pero no inhiben sustancialmente el enlace del TNFα con el TNFR1. Por ejemplo, el monómero de dAb anti-TNFR1 inhibe la reticulación o agrupación del TNFR1 inducida por el TNFα sobre la superficie de una célula. Estos dAbs (por ejemplo, TAR2m-21-23 descrito en la presente) son convenientes, debido a que pueden antagonizar el TNFR1 de superficie celular, pero no reducen sustancialmente la actividad inhibidora del TNFR1 soluble endógeno. Por ejemplo, el dAb anti-TNFR1 puede enlazarse con el TNFR1, pero inhibe el enlace del TNFα con el TNFR1 en un ensayo de enlace de receptor por no más de aproximadamente el 10 por ciento, no más de aproximadamente el 5 por ciento, no más de aproximadamente el 4 por ciento, no más de aproximadamente el 3 por ciento, no más de aproximadamente el 2 por ciento, o no más de aproximadamente el 1 por ciento. También, en estas modalidades, el dAb anti-TNFR1 inhibe la reticulación del TNFR1 inducida por el TNFα y/o la señalización mediada por el TNFR1 en un ensayo celular convencional por cuando menos aproximadamente el 10 por ciento, por cuando menos aproximadamente el 20 por ciento, por cuando menos aproximadamente el 30 por ciento, por cuando menos aproximadamente el 40 por ciento, por cuando menos aproximadamente el 50 por ciento, por cuando menos aproximadamente el 60 por ciento, por cuando menos aproximadamente el 70 por ciento, por cuando m nos

aproximadamente el 80 por ciento, por cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, por cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, por cuando menos aproximadamente el 99 por ciento. De conformidad con lo anterior, la administración de un ligando que comprenda este monómero de dAb a un mamífero que lo necesite, puede complementar las sendas reguladoras endógenas que inhiben la actividad del TNFα y la actividad del TNFR1 *in vivo*.

De una manera preferible, el ligando o el monómero de dAb neutraliza (inhibe la actividad de) el TNFR1 en un ensayo convencional (por ejemplo, los ensayos convencionales L929 ó HeLa IL-8 descritos en la presente), con una dosis neutralizante 50 (ND50) de 500 nM a 50 pM, de preferencia de 100 nM a 50 pM, más preferiblemente de 10 nM a 100 pM, de una manera conveniente de 1 nM a 100 pM; por ejemplo de 50 nM o menos, de preferencia de 5 nM o menos, más preferiblemente de 500 pM o menos, de una manera conveniente de 200 pM o menos, y de una manera muy preferible de 100 pM o menos. En otras modalidades, el monómero de dAb anti-TNFR1 se enlaza con el TNFR1, y antagoniza la actividad del TNFR1 en un ensayo celular convencional (por ejemplo, los ensayos convencionales L929 ó HeLa IL-8 descritos en la presente) con una ND50 de $\leq$ 100 nM, y a una concentración de $\leq$ 10 µM, el dAb agoniza la actividad del TNFR1 por $\leq$ 5 por ciento en el ensayo.

En otras modalidades, el monómero de dAb anti-TNFR1 se enlaza específicamente con el TNFR1 con una K_d descrita en la

presente, e inhibe la letalidad en un modelo de choque séptico inducido por LPS/D-galactosamina de ratón estándar (es decir, previene la letalidad o reduce la letalidad por cuando menos aproximadamente el 10 por ciento, comparándose con un control adecuado). De una manera preferible, el monómero de dAb anti-TNFR1 inhibe la letalidad por cuando menos aproximadamente el 25 por ciento, o por cuando menos aproximadamente el 50 por ciento, comparándose con un control adecuado, en un modelo de choque séptico inducido por LPS/D-galactosamina de ratón estándar, cuando se administra en aproximadamente 5 miligramos/kilogramo o más, de preferencia en aproximadamente 1 miligramo/kilogramo.

En las modalidades particulares, el monómero de dAb anti-TNFR1 o un ligando de la invención que comprenda este monómero de dAb, no agoniza sustancialmente al TNFR1 (actúa como un agonista del TNFR1) en un ensayo celular convencional, tal como los ensayos convencionales L929 ó HeLa IL-8 descritos en la presente (es decir, cuando está presente en una concentración de 1 nM, 10 nM, 100 nM, 1 µM, 10 µM, 100 µM, 1000 µM, ó 5,000 µM, da como resultado no más de aproximadamente el 5 por ciento de la actividad mediada por el TNFR1 inducida por el TNFα (100 picogramos/mililitro) en el ensayo).

En otras modalidades, el ligando comprende un monómero de anticuerpo de dominio (dAb) que se enlaza específicamente con el receptor del factor de necrosis tumoral-1 (TNFR1, p55, CD120a) con una K_d de 300 nM a 5 pM, y comprende una secuencia de

aminoácidos que es cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, cuando menos aproximadamente el 91 por ciento, cuando menos aproximadamente el 92 por ciento, cuando menos aproximadamente el 93 por ciento, cuando menos aproximadamente el 94 por ciento, cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o por lo menos aproximadamente el 99 por ciento homóloga a la secuencia de aminoácidos o a un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en TAR2h-12 (SEQ ID NO:785), TAR2h-13 (SEQ ID NO:786), TAR2h-14 (SEQ ID NO:787), TAR2h-16 (SEQ ID NO:788), TAR2h-17 (SEQ ID NO:789), TAR2h-18 (SEQ ID NO:790), TAR2h-19 (SEQ ID NO:791), TAR2h-20 (SEQ ID NO:792), TAR2h-21 (SEQ ID NO:793), TAR2h-22 (SEQ ID NO:794), TAR2h-23 (SEQ ID NO:795), TAR2h-24 (SEQ ID NO:796), TAR2h-25 (SEQ ID NO:797), TAR2h-26 (SEQ ID NO:798), TAR2h-27 (SEQ ID NO:799), TAR2h-29 (SEQ ID NO:800), TAR2h-30 (SEQ ID NO:801), TAR2h-32 (SEQ ID NO:802), TAR2h-33 (SEQ ID NO:803), TAR2h-10-1 (SEQ ID NO:804), TAR2h-10-2 (SEQ ID NO:805), TAR2h-10-3 (SEQ ID NO:806), TAR2h-10-4 (SEQ ID NO:807), TAR2h-10-5 (SEQ ID NO:808), TAR2h-10-6 (SEQ ID NO:809), TAR2h-10-7 (SEQ ID NO:810), TAR2h-10-8 (SEQ ID NO:811), TAR2h-10-9 (SEQ ID NO:812), TAR2h-10-10 (SEQ ID NO:813), TAR2h-10-11 (SEQ ID NO:814), TAR2h-10-12 (SEQ ID

NO:815), TAR2h-10-13 (SEQ ID NO:816), TAR2h-10-14 (SEQ ID NO:817), TAR2h-10-15 (SEQ ID NO:818), TAR2h-10-16 (SEQ ID NO:819), TAR2h-10-17 (SEQ ID NO:820), TAR2h-10-18 (SEQ ID NO:821), TAR2h-10-19 (SEQ ID NO:822), TAR2h-10-20 (SEQ ID NO:823), TAR2h-10-21 (SEQ ID NO:824), TAR2h-10-22 (SEQ ID NO:825), TAR2h-10-27 (SEQ ID NO:826), TAR2h-10-29 (SEQ ID NO:827), TAR2h-10-31 (SEQ ID NO:828), TAR2h-10-35 (SEQ ID NO: 829), TAR2h-10-36 (SEQ ID NO:830), TAR2h-10-37 (SEQ ID NO:831), TAR2h-10-38 (SEQ ID NO:832), TAR2h-10-45 (SEQ ID NO:833), TAR2h-10-47 (SEQ ID NO:834), TAR2h-10-48 (SEQ ID NO:835), TAR2h-10-57 (SEQ ID NO:836), TAR2h-10-56 (SEQ ID NO:837), TAR2h-10-58 (SEQ ID NO:838), TAR2h-10-66 (SEQ ID NO:839), TAR2h-10-64 (SEQ ID NO:840), TAR2h-10-65 (SEQ ID NO:841), TAR2h-10-68 (SEQ ID NO:842), TAR2h-10-69 (SEQ ID NO:843), TAR2h-10-67 (SEQ ID NO:844), TAR2h-10-61 (SEQ ID NO:845), TAR2h-10-62 (SEQ ID NO:846), TAR2h-10-63 (SEQ ID NO:847), TAR2h-10-60 (SEQ ID NO:848), TAR2h-10-55 (SEQ ID NO:849), TAR2h-10-59 (SEQ ID NO:850), TAR2h-10-70 (SEQ ID NO:851), TAR2h-34 (SEQ ID NO:852), TAR2h-35 (SEQ ID NO:853), TAR2h-36 (SEQ ID NO:854), TAR2h-37 (SEQ ID NO:855), TAR2h-38 (SEQ ID NO:856), TAR2h-39 (SEQ ID NO:857), TAR2h-40 (SEQ ID NO:858), TAR2h-41 (SEQ ID NO:859), TAR2h-42 (SEQ ID NO:860), TAR2h-43 (SEQ ID NO:861), TAR2h-44 (SEQ ID NO:862), TAR2h-45 (SEQ ID NO:863), TAR2h-47 (SEQ ID NO:864), TAR2h-48 (SEQ ID NO:865), TAR2h-50 (SEQ ID NO:866), TAR2h-51 (SEQ ID NO:867),

TAR2h-66 (SEQ ID NO:868), TAR2h-67 (SEQ ID NO:869), TAR2h-68 (SEQ ID NO:870), TAR2h-70 (SEQ ID NO:871), TAR2h-71 (SEQ ID NO:872), TAR2h-72 (SEQ ID NO:873), TAR2h-73 (SEQ ID NO:874), TAR2h-74 (SEQ ID NO:875), TAR2h-75 (SEQ ID NO:876), TAR2h-76 (SEQ ID NO:877), TAR2h-77 (SEQ ID NO:878), TAR2h-78 (SEQ ID NO:879), TAR2h-79 (SEQ ID NO:880), TAR2h-15 (SEQ ID NO:881), TAR2h-131-8 (SEQ ID NO:882), TAR2h-131-24 (SEQ ID NO:883), TAR2h-15-8 (SEQ ID NO:884), TAR2h-15-8-1 (SEQ ID NO:885), TAR2h-15-8-2 (SEQ ID NO:886), TAR2h-185-23 (SEQ ID NO:887), TAR2h-154-10-5 (SEQ ID NO:888), TAR2h-14-2 (SEQ ID NO:889), TAR2h-151-8 (SEQ ID NO:890), TAR2h-152-7 (SEQ ID NO:891), TAR2h-35-4 (SEQ ID NO:892), TAR2h-154-7 (SEQ ID NO:893), TAR2h-80 (SEQ ID NO:894), TAR2h-81 (SEQ ID NO:895), TAR2h-82 (SEQ ID NO:896), TAR2h-83 (SEQ ID NO:897), TAR2h-84 (SEQ ID NO:898), TAR2h-85 (SEQ ID NO:899), TAR2h-86 (SEQ ID NO:900), TAR2h-87 (SEQ ID NO:901), TAR2h-88 (SEQ ID NO:902), TAR2h-89 (SEQ ID NO:903), TAR2h-90 (SEQ ID NO:904), TAR2h-91 (SEQ ID NO:905), TAR2h-92 (SEQ ID NO:906), TAR2h-93 (SEQ ID NO:907), TAR2h-94 (SEQ ID NO:908), TAR2h-95 (SEQ ID NO:909), TAR2h-96 (SEQ ID NO:910), TAR2h-97 (SEQ ID NO:911), TAR2h-99 (SEQ ID NO:912), TAR2h-100 (SEQ ID NO:913), TAR2h-101 (SEQ ID NO:914), TAR2h-102 (SEQ ID NO:915), TAR2h-103 (SEQ ID NO:916), TAR2h-104 (SEQ ID NO:917), TAR2h-105 (SEQ ID NO:918), TAR2h-106 (SEQ ID NO:919), TAR2h-107 (SEQ ID NO:920), TAR2h-108 (SEQ ID NO:921), TAR2h-109 (SEQ ID

NO:922), TAR2h-110 (SEQ ID NO:923), TAR2h-111 (SEQ ID NO:924), TAR2h-112 (SEQ ID NO:925), TAR2h-113 (SEQ ID NO:926), TAR2h-114 (SEQ ID NO:927), TAR2h-115 (SEQ ID NO:928), TAR2h-116 (SEQ ID NO:929), TAR2h-117 (SEQ ID NO:930), TAR2h-118 (SEQ ID NO:931), TAR2h-119 (SEQ ID NO:932), TAR2h-120 (SEQ ID NO:933), TAR2h-121 (SEQ ID NO:934), TAR2h-122 (SEQ ID NO:935), TAR2h-123 (SEQ ID NO:936), TAR2h-124 (SEQ ID NO:937), TAR2h-125 (SEQ ID NO:938), TAR2h-126 (SEQ ID NO:939), TAR2h-127 (SEQ ID NO:940), TAR2h-128 (SEQ ID NO:941), TAR2h-129 (SEQ ID NO:942), TAR2h-130 (SEQ ID NO:943), TAR2h-131 (SEQ ID NO:944), TAR2h-132 (SEQ ID NO:945), TAR2h-133 (SEQ ID NO:946), TAR2h-151 (SEQ ID NO:947), TAR2h-152 (SEQ ID NO:948), TAR2h-153 (SEQ ID NO:949), TAR2h-154 (SEQ ID NO:950), TAR2h-159 (SEQ ID NO:951), TAR2h-165 (SEQ ID NO:952), TAR2h-166 (SEQ ID NO:953), TAR2h-168 (SEQ ID NO:954), TAR2h-171 (SEQ ID NO:955), TAR2h-172 (SEQ ID NO:956), TAR2h-173 (SEQ ID NO:957), TAR2h-174 (SEQ ID NO:958), TAR2h-176 (SEQ ID NO:959), TAR2h-178 (SEQ ID NO:960), TAR2h-201 (SEQ ID NO:961), TAR2h-202 (SEQ ID NO:962), TAR2h-203 (SEQ ID NO:963), TAR2h-204 (SEQ ID NO:964), TAR2h-185-25 (SEQ ID NO:965), TAR2h-154-10 (SEQ ID NO:966), TAR2h-205 (SEQ ID NO:967), TAR2h-10 (SEQ ID NO:968), TAR2h-5 (SEQ ID NO:969), TAR2h-5d1 (SEQ ID NO:970), TAR2h-5d2 (SEQ ID NO:971), TAR2h-5d3 (SEQ ID NO:972), TAR2h-5d4 (SEQ ID

NO:973), TAR2h-5d5 (SEQ ID NO:974), TAR2h-5d6 (SEQ ID NO:975), TAR2h-5d7 (SEQ ID NO:976), TAR2h-5d8 (SEQ ID NO:977), TAR2h-5d9 (SEQ ID NO:978), TAR2h-5d10 (SEQ ID NO:979), TAR2h-5d11 (SEQ ID NO:980), TAR2h-5d12 (SEQ ID NO:981), y TAR2h-5d13 (SEQ ID NO:982).

En otras modalidades, el ligando comprende un monómero de anticuerpo de dominio (dAb) que se enlaza especificamente con el Receptor del Factor de Necrosis Tumoral-1 (TNFR1), con una K_d de 300 nM a 5 pM, y compite por el enlace con el TNFR1 humano con un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en TAR2h-12 (SEQ ID NO:785), TAR2h-13 (SEQ ID NO:786), TAR2h-14 (SEQ ID NO:787), TAR2h-16 (SEQ ID NO:788), TAR2h-17 (SEQ ID NO:789), TAR2h-18 (SEQ ID NO:790), TAR2h-19 (SEQ ID NO:791), TAR2h-20 (SEQ ID NO:792), TAR2h-21 (SEQ ID NO:793), TAR2h-22 (SEQ ID NO.794), TAR2h-23 (SEQ ID NO.795), TAR2h-24 (SEQ ID NO:796), TAR2h-25 (SEQ ID NO:797), TAR2h-26 (SEQ ID NO:798), TAR2h-27 (SEQ ID NO:799), TAR2h-29 (SEQ ID NO:800), TAR2h-30 (SEQ ID NO:801), TAR2h-32 (SEQ ID NO:802), TAR2h-33 (SEQ ID NO:803), TAR2h-10-1 (SEQ ID NO:804), TAR2h-10-2 (SEQ ID NO:805), TAR2h-10-3 (SEQ ID NO:806), TAR2h-10-4 (SEQ ID NO:807), TAR2h-10-5 (SEQ ID NO:808), TAR2h-10-6 (SEQ ID NO:809), TAR2h-10-7 (SEQ ID NO:810), TAR2h-10-8 (SEQ ID NO.811), TAR2h-10-9 (SEQ ID NO:812), TAR2h-10-10 (SEQ ID NO:813), TAR2h-10-11 (SEQ ID NO:814), TAR2h-10-12 (SEQ ID NO:815), TAR2h-10-13 (SEQ ID NO:816), TAR2h-10-14 (SEQ ID

NO:817), TAR2h-10-15 (SEQ ID NO:818), TAR2h-10-16 (SEQ ID NO:819), TAR2h-10-17 (SEQ ID NO:820), TAR2h-10-18 (SEQ ID NO:821), TAR2h-10-19 (SEQ ID NO:822), TAR2h-10-20 (SEQ ID NO:823), TAR2h-10-21 (SEQ ID NO:824), TAR2h-10-22 (SEQ ID NO:825), TAR2h-10-27 (SEQ ID NO:826), TAR2h-10-29 (SEQ ID NO:827), TAR2h-10-31 (SEQ ID NO:828), TAR2h-10-35 (SEQ ID NO:829), TAR2h-10-36 (SEQ ID NO:830), TAR2h-10-37 (SEQ ID NO:831), TAR2h-10-38 (SEQ ID NO:832), TAR2h-10-45 (SEQ ID NO:833), TAR2h-10-47 (SEQ ID NO:834), TAR2h-10-48 (SEQ ID NO:835), TAR2h-10-57 (SEQ ID NO:836), TAR2h-10-56 (SEQ ID NO:837), TAR2h-10-58 (SEQ ID NO:838), TAR2h-10-66 (SEQ ID NO.839), TAR2h-10-64 (SEQ ID NO:840), TAR2h-10-65 (SEQ ID NO:841), TAR2h-10-68 (SEQ ID NO:842), TAR2h-10-69 (SEQ ID NO:843), TAR2h-10-67 (SEQ ID NO :844), TAR2h-10-61 (SEQ ID NO:845), TAR2h-10-62 (SEQ ID NO :846), TAR2h-10-63 (SEQ ID NO:847), TAR2h-10-60 (SEQ ID NO:848), TAR2h-10-55 (SEQ ID NO:849), TAR2h-10-59 (SEQ ID NO:850), TAR2h-10-70 (SEQ ID NO:851), TAR2h-34 (SEQ ID NO:852), TAR2h-35 (SEQ ID NO:853), TAR2h-36 (SEQ ID NO:854), TAR2h-37 (SEQ ID NO:855), TAR2h-38 (SEQ ID NO:856), TAR2h-39 (SEQ ID NO:857), TAR2h-40 (SEQ ID NO:858), TAR2h-41 (SEQ ID NO:859), TAR2h-42 (SEQ ID NO:860), TAR2h-43 (SEQ ID NO:861), TAR2h-44 (SEQ ID NO:862), TAR2h-45 (SEQ ID NO:863), TAR2h-47 (SEQ ID NO:864), TAR2h-48 (SEQ ID NO:865), TAR2h-50 (SEQ ID NO:866), TAR2h-51 (SEQ ID NO:867), TAR2h-66 (SEQ ID NO:868), TAR2h-67 (SEQ ID NO:869), TAR2h-68

(SEQ ID NO:870), TAR2h-70 (SEQ ID NO:871), TAR2h-71 (SEQ ID NO:872), TAR2h-72 (SEQ ID NO:873), TAR2h-73 (SEQ ID NO:874), TAR2h-74 (SEQ ID NO:875), TAR2h-75 (SEQ ID NO:876), TAR2h-76 (SEQ ID NO:877), TAR2h-77 (SEQ ID NO:878), TAR2h-78 (SEQ ID NO:879), TAR2h-79 (SEQ ID NO:880), TAR2h-15 (SEQ ID NO:881), TAR2h-131-8 (SEQ ID NO:882), TAR2h-131-24 (SEQ ID NO:883), TAR2h-15-8 (SEQ ID NO:884), TAR2h-15-8-1 (SEQ ID NO:885), TAR2h-15-8-2 (SEQ ID NO:886), TAR2h-185-23 (SEQ ID NO:887), TAR2h-154-10-5 (SEQ ID NO:888), TAR2h-14-2 (SEQ ID NO:889), TAR2h-151-8 (SEQ ID NO:890), TAR2h-152-7 (SEQ ID NO:891), TAR2h-35-4 (SEQ ID NO:892), TAR2h-154-7 (SEQ ID NO:893), TAR2h-80 (SEQ ID NO:894), TAR2h-81 (SEQ ID NO:895), TAR2h-82 (SEQ ID NO:896), TAR2h-83 (SEQ ID NO:897), TAR2h-84 (SEQ ID NO:898), TAR2h-85 (SEQ ID NO:899), TAR2h-86 (SEQ ID NO:900), TAR2h-87 (SEQ ID NO:901), TAR2h-88 (SEQ ID NO:902), TAR2h-89 (SEQ ID NO:903), TAR2h-90 (SEQ ID NO:904), TAR2h-91 (SEQ ID NO:905), TAR2h-92 (SEQ ID NO:906), TAR2h-93 (SEQ ID NO:907), TAR2h-94 (SEQ ID NO:908), TAR2h-95 (SEQ ID NO:909), TAR2h-96 (SEQ ID NO:910), TAR2h-97 (SEQ ID NO:911), TAR2h-99 (SEQ ID NO:912), TAR2h-100 (SEQ ID NO:913), TAR2h-101 (SEQ ID NO:914), TAR2h-102 (SEQ ID NO:915), TAR2h-103 (SEQ ID NO:916), TAR2h-104 (SEQ ID NO:917), TAR2h-105 (SEQ ID NO:918), TAR2h-106 (SEQ ID NO:919), TAR2h-107 (SEQ ID NO:920), TAR2h-108 (SEQ ID NO:921), TAR2h-109 (SEQ ID NO:922), TAR2h-110 (SEQ ID NO:923), TAR2h-111 (SEQ ID

NO:924), TAR2h-112 (SEQ ID NO:925), TAR2h-113 (SEQ ID NO:926), TAR2h-114 (SEQ ID NO:927), TAR2h-115 (SEQ ID NO:928), TAR2h-116 (SEQ ID NO:929), TAR2h-117 (SEQ ID NO:930), TAR2h-118 (SEQ ID NO:931), TAR2h-119 (SEQ ID NO:932), TAR2h-120 (SEQ ID NO:933), TAR2h-121 (SEQ ID NO:934), TAR2h-122 (SEQ ID NO:935), TAR2h-123 (SEQ ID NO:936), TAR2h-124 (SEQ ID NO:937), TAR2h-125 (SEQ ID NO:938), TAR2h-126 (SEQ ID NO:939), TAR2h-127 (SEQ ID NO:940), TAR2h-128 (SEQ ID NO:941), TAR2h-129 (SEQ ID NO:942), TAR2h-130 (SEQ ID NO:943), TAR2h-131 (SEQ ID NO:944), TAR2h-132 (SEQ ID NO:945), TAR2h-133 (SEQ ID NO:946), TAR2h-151 (SEQ ID NO:947), TAR2h-152 (SEQ ID NO:948), TAR2h-153 (SEQ ID NO:949), TAR2h-154 (SEQ ID NO:950), TAR2h-159 (SEQ ID NO:951), TAR2h-165 (SEQ ID NO:952), TAR2h-166 (SEQ ID NO:953), TAR2h-168 (SEQ ID NO:954), TAR2h-171 (SEQ ID NO:955), TAR2h-172 (SEQ ID NO:956), TAR2h-173 (SEQ ID NO:957), TAR2h-174 (SEQ ID NO:958), TAR2h-176 (SEQ ID NO:959), TAR2h-178 (SEQ ID NO:960), TAR2h-201 (SEQ ID NO:961), TAR2h-202 (SEQ ID NO:962), TAR2h-203 (SEQ ID NO:963), TAR2h-204 (SEQ ID NO:964), TAR2h-185-25 (SEQ ID NO:965), TAR2h-154-10 (SEQ ID NO:966), TAR2h-205 (SEQ ID NO:967), TAR2h-10 (SEQ ID NO:968), TAR2h-5 (SEQ ID NO:969), TAR2h-5d1 (SEQ ID NO:970), TAR2h-5d2 (SEQ ID NO:971), TAR2h-5d3 (SEQ ID NO:972), TAR2h-5d4 (SEQ ID NO:973), TAR2h-5d5 (SEQ ID NO:974), TAR2h-5d6 (SEQ ID

NO:975), TAR2h-5d7 (SEQ ID NO:976), TAR2h-5d8 (SEQ ID NO:977), TAR2h-5d9 (SEQ ID NO:978), TAR2h-5d10 (SEQ ID NO:979), TAR2h-5d11 (SEQ ID NO:980), TAR2h-5d12 (SEQ ID NO:981), y TAR2h-5d13 (SEQ ID NO:982).

En otras modalidades, el ligando comprende un monómero de anticuerpo de dominio (dAb) que se enlaza específicamente con el Receptor del Facto de Necrosis Tumoral-1 (TNFR1, p55, CD120a), con una K_d de 300 nM a 5 pM, y comprende una secuencia de aminoácidos que es cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, cuando menos aproximadamente el 91 por ciento, cuando menos aproximadamente el 92 por ciento, cuando menos aproximadamente el 93 por ciento, cuando menos aproximadamente el 94 por ciento, cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o cuando menos aproximadamente el 99 por ciento homóloga a la secuencia de aminoácidos o a un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en TAR2m-14 (SEQ ID NO:983), TAR2m-15 (SEQ ID NO:984), TAR2m-19 (SEQ ID NO:985), TAR2m-20 (SEQ ID NO:986), TAR2m-21 (SEQ ID NO:987), TAR2m-24 (SEQ ID NO:988), TAR2m-21-23 (SEQ ID NO:989), TAR2m-21-07 (SEQ ID NO:990), TAR2m-21-43 (SEQ ID NO:991), TAR2m-21-48 (SEQ ID NO:992), TAR2m-21-10 (SEQ ID NO:993), TAR2m-21-06 (SEQ ID NO:994), y TAR2m-21-17

(SEQ ID NO:995).

En algunas modalidades, el ligando comprende un monómero de dAb que se enlaza con el TNFR1, y compite con cualquiera de los dAbs dados a conocer en la presente por el enlace con el TNFR1 (por ejemplo, el TNFR1 de ratón y/o humano).

dAbs Resistentes a la Proteasa.

La invención también se refiere a monómeros de dAb que son resistentes a la degradación por la proteasa (por ejemplo, proteasa de serina, proteasa de cisteína, metaloproteasa de matriz, pepsina, tripsina, elastasa, quimiotripsina, carboxi-peptidasa, catepsina (por ejemplo, catepsina G), proteinasa 3), y a los ligandos que comprenden un dAb resistente a la proteasa. Las proteasas (por ejemplo, una proteasa de serina, proteasa de cisteína, metaloproteasa de matriz) funcionan en el cambio y metabolismo normal de las proteínas. Sin embargo, en ciertos estados fisiológicos, tales como los estados inflamatorios (por ejemplo, enfermedad pulmonar obstructiva crónica) y en el cáncer, la cantidad de proteasas presentes en un tejido, órgano, o animal (por ejemplo, en el pulmón, dentro o adyacentes a un tumor) puede aumentar. Este aumento en las proteasas puede dar como resultado una degradación acelerada y una inactivación de las proteínas endógenas y de los péptidos, polipéptidos, y proteínas terapéuticas que se administren. De hecho, algunos agentes que tienen el potencial para utilizarse *in vivo* (por ejemplo, para utilizarse en el tratamiento, el diagnóstico, o la prevención de la enfermedad), tienen

solamente una eficacia limitada, debido a que son rápidamente degradados e inactivados por las proteasas.

La invención se refiere a un dAb o a un ligando que comprende un dAb que es resistente a la degradación por la proteasa. Los dAbs resistentes a la proteasa de la invención proporcionan varias ventajas. Por ejemplo, un dAb resistente a la proteasa se puede administrar a un sujeto y puede permanecer activo *in vivo* durante más tiempo que los agentes sensibles a la proteasa. De conformidad con lo anterior, los dAbs resistentes a la proteasa seguirán siendo funcionales durante un período de tiempo que es suficiente para producir efectos biológicos.

Un dAb que es resistente a la degradación por la proteasa, no es sustancialmente degradado por una proteasa cuando se incuba con la proteasa bajo condiciones adecuadas para la actividad de la proteasa durante cuando menos aproximadamente 2 horas, cuando menos aproximadamente 3 horas, cuando menos aproximadamente 4 horas, cuando menos aproximadamente 5 horas, cuando menos aproximadamente 6 horas, cuando menos aproximadamente 7 horas, cuando menos aproximadamente 8 horas, cuando menos aproximadamente 9 horas, cuando menos aproximadamente 10 horas, cuando menos aproximadamente 11 horas, cuando menos aproximadamente 12 horas, cuando menos aproximadamente 24 horas, cuando menos aproximadamente 36 horas, o cuando menos aproximadamente 48 horas. Un dAb no es degradado sustancialmente cuando no más de aproximadamente el 25 por

ciento, no más de aproximadamente el 20 por ciento, no más de aproximadamente el 15 por ciento, no más de aproximadamente el 14 por ciento, no más de aproximadamente el 13 por ciento, no más de aproximadamente el 12 por ciento, no más de aproximadamente el 11 por ciento, no más de aproximadamente el 10 por ciento, no más de aproximadamente el 9 por ciento, no más de aproximadamente el 8 por ciento, no más de aproximadamente el 7 por ciento, no más de aproximadamente el 6 por ciento, no más de aproximadamente el 5 por ciento, no más de aproximadamente el 4 por ciento, no más de aproximadamente el 3 por ciento, no más de aproximadamente el 2 por ciento, no más de aproximadamente el 1 por ciento, o sustancialmente nada de la proteína es degradada por la proteasa después de la incubación con la proteasa durante cuando menos aproximadamente 2 horas. La degradación de la proteína se puede evaluar empleando cualquier método adecuado, por ejemplo, mediante SDS-PAGE, como se describe en la presente.

La resistencia a la proteasa se puede evaluar empleando cualquier método adecuado. Por ejemplo, se puede agregar una proteasa a una solución de dAb en un regulador adecuado (por ejemplo, suero regulado con fosfato), para producir una solución de dAb/proteasa, tal como una solución de cuando menos aproximadamente el 0.01 por ciento (peso/peso) de proteasa, de aproximadamente el 0.01 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento (peso/peso) de proteasa, de aproximadamente el 0.05 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento (peso/peso) de proteasa,

de aproximadamente el 0.1 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento (peso/peso) de proteasa, de aproximadamente el 0.5 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento (peso/peso) de proteasa, de aproximadamente el 1 por ciento a aproximadamente el 5 por ciento (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.01 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.02 por ciento (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.03 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.04 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.05 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.06 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.07 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.08 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.09 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.1 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.2 por ciento (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.3 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.4 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.5 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.6 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.7 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.8 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 0.9 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 1 por ciento (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 2 (peso/peso) de

proteasa, de cuando menos aproximadamente el 3 (peso/peso) de proteasa, de cuando menos aproximadamente el 4 (peso/peso) de proteasa, o de cuando menos aproximadamente el 5 (peso/peso) de proteasa. La mezcla de dAb/proteasa se puede incubar a una temperatura adecuada para la actividad de la proteasa (por ejemplo, a 37°C), y se pueden tomar muestras a intervalos de tiempo (por ejemplo, a 1 hora, 2 horas, 3 horas, etc.), y se detiene la reacción de proteasa. Entonces se pueden analizar las muestras para determinar la degradación de la proteína utilizando cualquier método adecuado, tal como un análisis SDS-PAGE. Los resultados se pueden utilizar para establecer un curso de tiempo de degradación.

En las modalidades particulares, el dAb resistente a la proteasa es resistente a la degradación por la elastasa. Por ejemplo, el dAb resistente a la elastasa no es sustancialmente degradado cuando se incuba a 37°C en una solución al 0.04 por ciento (peso/peso) de elastasa durante un período de cuando menos aproximadamente 2 horas. De una manera preferible, el dAb resistente a la elastasa no es sustancialmente degradado cuando se incuba a 37°C en una solución al 0.04 por ciento (peso/peso) de elastasa durante un período de cuando menos aproximadamente 12 horas. De una manera más preferible, el dAb resistente a la elastasa no es sustancialmente degradado cuando se incuba a 37°C en una solución al 0.04 por ciento (peso/peso) de elastasa durante un periodo de cuando menos aproximadamente 24 horas, de cuando menos aproximadamente 36 horas, o de cuando menos

aproximadament 48 horas.

En las modalidades particulares, el dAb resistente a la proteasa es resistente a la degradación por la tripsina. Por ejemplo, el dAb resistente a la tripsina no es sustancialménte degradado cuando se incuba a 37°C en una solución al 0.04 por ciento (peso/peso) de tripsina, durante un período de cuando menos aproximadamente 2 horas. De una manera preferible, el dAb resistente a la tripsina no es sustancialmente degradado cuando se incuba a 37°C en una solución al 0.04 por ciento (peso/peso) de tripsina durante un periodo de cuando menos aproximadamente 3 horas. Más preferiblemente, el dAb resistente a la tripsina no es sustancialmente degradado cuando se incuba a 37°C en una solución al 0.04 por ciento (peso/peso) de tripsina durante un período de cuando menos aproximadamente 4 horas, de cuando menos aproximadamente 5 horas, de cuando menos aproximadamente 6 horas, de cuando menos aproximadamente 7 horas, de cuando menos aproximadamente 8 horas, de cuando menos aproximadamente 9 horas, de cuando menos aproximadamente 10 horas, de cuando menos aproximadamente 11 horas, o de cuando menos aproximadamente 12 horas.

En ciertas modalidades, la invención no incluye TAR1-5-19 dado a conocer en la Publicación Internacional Número WO 2004/081026.

De preferencia, el dAb resistente a la proteasa es un dominio variable de cadena ligera. Por ejemplo, el dAb resistente a

la proteasa puede ser un Vκ o un Vλ.

La resistencia a la proteasa de los dAbs se puede correlacionar con la temperatura de fusión (Tm) de los dAbs. En términos generales, una temperatura de fusión más alta se correlaciona con resistencia a la proteasa. En algunas modalidades, el dAb resistente a la proteasa tiene una Tm de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 95°C, de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 85°C, de entre aproximadamente 40°C y aproximadamente 80°C, de entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 95°C, de entre aproximadamente 45°C y aproximadamente 85°C, de entre 45°C y aproximadamente 80°C, de cuando menos aproximadamente 40°C, de cuando menos aproximadamente 45°C, de cuando menos aproximadamente 50°C, de cuando menos aproximadamente 55°C, de cuando menos aproximadamente 60°C, de cuando menos aproximadamente 65°C, de cuando menos aproximadamente 70°C, de cuando menos aproximadamente 75°C, de cuando menos aproximadamente 80°C, de cuando menos aproximadamente 85°C, de cuando menos aproximadamente 90°C, o de cuando menos aproximadamente 95°C.

El dAb resistente a la proteasa puede tener especificidad de enlace para cualquier objetivo deseado, tal como las proteínas humanas o animales, incluyendo citoquinas, factores de crecimiento, receptores de citoquina, receptores de factor de crecimiento, enzimas (por ejemplo, proteasas), co-factores para enzimas y

receptor de VEGF-1, receptor de VEGF-2, receptor de VEGF-3, GCP-2, GRO/MGSA, GRO-β, GRO-γ, HCC1, 1-309, HER 1, HER 2, HER 3, HER 4, albúmina de suero, vWF, proteínas amiloides (por ejemplo, alfa-amiloide), MMP12, PDK1, IgE, y otros objetivos dados a conocer en la presente. Se apreciará que esta lista por ningún medio es exhaustiva.

En algunas modalidades, los dAbs resistentes a la proteasa se enlazan con un objetivo en el tejido pulmonar, tal como un objetivo seleccionado a partir del grupo que consiste en TNFR1, IL-1, IL-1R, IL-4, IL-4R, IL-5, IL-6, IL-6R, IL-8, IL-8R, IL-9, IL-9R, IL-10, IL-12, IL-12R, IL-13, IL-13Rα1, IL-13Rα2, IL-15, IL-15R, IL-16, IL-17R, IL-17, IL-18, IL-18R, IL-23, IL-23R, IL-25, CD2, CD4, CD11a, CD23, CD25, CD27, CD28, CD30, CD40, CD40L, CD56, CD138, ALK5, EGFR, FcER1, TGFb, CCL2, CCL18, CEA, CR8, CTGF, CXCL12 (SDF-1), quimasa, FGF, Furina, Endotelina-1, Eotaxinas (por ejemplo, Eotaxina, Eotaxina-2, Eotaxina-3), GM-CSF, ICAM-1, ICOS, IgE, IFNa, 1-309, integrinas, L-selectina, MIF, MIP4, MDC, MCP-I, MMPs, elastasa de neutrófilos, osteopontina, OX-40, PARC, PD-1, RANTES, SCF, SDF-I, siglec8, TARC, TGFb, Trombina, Tim-1, TNF, TRANCE, Triptasa, VEGF, VLA-4, VCAM, α4β7, CCR2, CCR3, CCR4, CCR5, CCR7, CCR8, alfavbeta6, alfavbeta8, cMET, CD8, vWF, proteínas amiloides (por ejemplo, alfa-amiloide), MMP12, PDK1, e IgE.

Los dAbs resistentes a la proteasa de la invención se pueden administrar *in vivo*, y seguirán siendo funcionales durante

más tiempo que los compuestos que no sean similarmente resistentes a la degradación por la proteasa. Un dAb de la invención que sea resistente a la degradación por la proteasa se puede utilizar para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria (por ejemplo, mediante el suministro local al pulmón mediante administración pulmonar, por ejemplo mediante administración intranasal, por ejemplo mediante inhalación). Por ejemplo, mediante la administración a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un monómero de dAb que sea resistente a la degradación por la proteasa. La invención también se refiere a un monómero de dAb que es resistente a la degradación por la proteasa para utilizarse en terapia, diagnóstico, y/o profilaxis, y al uso de este monómero de dAb de la invención para la fabricación de un medicamento de una enfermedad descrita en la presente (por ejemplo, una enfermedad inflamatoria, artritis, una enfermedad respiratoria).

En las modalidades particulares, el monómero de dAb resistente a la proteasa se puede utilizar para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, artritis, o una enfermedad respiratoria, mediante administración pulmonar. El monómero de dAb resistente a la proteasa también se puede utilizar en la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, artritis, o una enfermedad respiratoria, en donde el monómero de dAb se administra mediante administración pulmonar. La elastasa y la tripsina son las proteasas más comunes encontradas en el

pulmón. De una manera preferible, los dAbs resistentes a la proteasa para administración pulmonar son resistentes a la elastasa, resistentes a la tripsina, o resistentes a la elastasa y resistentes a la tripsina.

En las modalidades particulares, el monómero de dAb resistente a la proteasa (por ejemplo, el monómero de dAb resistente a la elastasa) se enlaza con el IL-1R1, e inhibe el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el receptor, pero no inhibe el enlace de IL-1ra con el IL-1R1, y con ligandos que comprendan estos monómeros de dAb. Estos monómeros de dAb son útiles como agentes terapéuticos para el tratamiento de inflamación, enfermedades u otras condiciones mediadas del todo o en parte por las funciones biológicas inducidas por el enlace de IL-1 con el IL-1R1 (por ejemplo, inflamación local o sistémica, elaboración de mediadores inflamatorios (por ejemplo, IL-6, IL-8, TNF), fiebre, células inmunes a la activación (por ejemplo, linfocitos, neutrófilos), anorexia, hipotensión, leucopenia, trombocitopenia). Los monómeros de dAb resistentes a la proteasa pueden enlazarse con el IL-1R1 e inhibir la función del IL-1R1 sin interferir con las sendas inhibidoras de IL-1R1 endógenas, tal como el enlace de la IL-1ra endógena con el IL-1R1 endógeno. De conformidad con lo anterior, este monómero de dAb se puede administrar a un sujeto para complementar las sendas reguladoras endógenas que inhiben la actividad de IL-1R1 o de IL-1 *in vivo*. En adición, los monómeros de dAb resistentes a la proteasa que se enlazan con IL-1R1 y no inhiben el enlace de IL-1ra

con el IL-1R1, proporcionan ventajas para utilizarse como agentes de diagnóstico, debido a que se pueden utilizar para enlazar y detectar, cuantificar o medir el IL-1R1 en una muestra, y no competirán con IL-1ra en la muestra por el enlace con el IL-1R1. De acuerdo con lo anterior, se puede hacer una determinación precisa de si hay o cuánto IL-1R1 hay en la muestra.

Los monómeros de dAb resistentes a la proteasa (por ejemplo, monómeros de dAb resistentes a la elastasa que se enlazan con el IL-1R1, y que inhiben el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el receptor, pero que no inhiben el enlace de IL-1ra con el IL-1R1, también son herramientas de investigación útiles. Por ejemplo, este monómero de dAb se puede utilizar para identificar agentes (por ejemplo, otros dAbs, moléculas orgánicas pequeñas) que se enlacen con el IL-1R1, pero que no inhiban el enlace de IL-1ra con el IL-1R1. En un ejemplo ilustrativo, un agente o una colección de agentes que se vayan a probar para determinar su capacidad para inhibir el enlace de IL-1R con el IL-1R1, se ensayan en un ensayo de enlace de receptor de IL-1R1 competitivo, tal como el ensayo de enlace de receptor descrito en la presente. Los agentes que inhiben el enlace de IL-1 con el IL-1R1 en este ensayo se pueden estudiar entonces en un ensayo de enlace de receptor IL-1R1 competitivo similar, para ver si compiten con un monómero de dAb que se enlace con el IL-1R1, pero que no inhiba el enlace de IL-1ra con el IL-1R1. El enlace competitivo en este ensayo indica que el agente se enlaza con el IL-1R1, e inhibe el enlace de IL-1 con el

receptor, pero no inhibe el enlace de IL-1ra con el receptor.

En algunas modalidades, el dAb resistente a la proteasa se enlaza con el IL-1R1, y compite con cualquiera de los dAbs dados a conocer en la presente, por el enlace con el IL-1R1 (por ejemplo, el IL-1R1 humano). En algunas modalidades, el dAb es resistente a cuando menos elastasa y/o tripsina.

En otras modalidades, el dAb resistente a la proteasa compite por el enlace con el IL-1R1, con un dAb anti-IL-1R1, en donde el dAb anti-IL-1R1 comprende una secuencia de aminoácidos que es cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, cuando menos aproximadamente el 91 por ciento, cuando menos aproximadamente el 92 por ciento, cuando menos aproximadamente el 93 por ciento, cuando menos aproximadamente el 94 por ciento, cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o cuando menos aproximadamente el 99 por ciento homóloga a la secuencia de aminoácidos o a un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1 a SEQ ID NO:349.

En otras modalidades, el dAb resistente a la proteasa compite por el enlace con el IL-1R1, con un dAb anti-IL-1R1, en donde el dAb anti-IL-1R1 comprende una secuencia de aminoácidos que es cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, cuando

menos aproximadamente el 85 por ciento, cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, cuando menos aproximadamente el 91 por ciento, cuando menos aproximadamente el 92 por ciento, cuando menos aproximadamente el 93 por ciento, cuando menos aproximadamente el 94 por ciento, cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o cuando menos aproximadamente el 99 por ciento homóloga a la secuencia de aminoácidos o a un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en la SEQ ID NO:1 ó SEQ ID NO:2.

En otras modalidades, el dAb resistente a la proteasa compite por el enlace con el IL-1R1, con un dAb anti-IL-1R1, en donde el dAb anti-IL-1R1 comprende una secuencia de aminoácidos que es cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, cuando menos aproximadamente el 91 por ciento, cuando menos aproximadamente el 92 por ciento, cuando menos aproximadamente el 93 por ciento, cuando menos aproximadamente el 94 por ciento, cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o cuando menos aproximadamente el 99 por ciento homóloga a la secuencia de aminoácidos o a un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste

en las SEQ ID NO:3 a SEQ ID NO:7.

En otras modalidades, el dAb resistente a la proteasa compite por el enlace con el IL-1R1, con un dAb anti-IL-1R1, en donde el dAb anti-IL-1R1 comprende la secuencia de aminoácidos DOM4-130-54 (SEQ ID NO:7), o una secuencia de aminoácidos que es cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, cuando menos aproximadamente el 91 por ciento, cuando menos aproximadamente el 92 por ciento, cuando menos aproximadamente el 93 por ciento, cuando menos aproximadamente el 94 por ciento, cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o cuando menos aproximadamente el 99 por ciento homóloga a DOM4-130-54 (SEQ ID NO:7).

Formatos de Ligando

Los ligandos y monómeros de dAb se pueden formatear como anticuerpos mono- o multi-específicos, o como fragmentos de anticuerpos, o en estructuras que no sean anticuerpos mono- o multi-específicas. Los formatos adecuados incluyen cualquier estructura de polipéptido adecuada en donde se pueda incorporar un dominio variable de anticuerpo o una o más de las regiones determinantes de complementariedad del mismo, para conferir especificidad de enlace por el antígeno sobre la estructura. En la técnica se conocen una variedad de formatos de anticuerpo adecuados, tales como los

formatos tipo IgG, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, anticuerpos de una sola cadena, anticuerpos biespecificos, cadenas pesadas de anticuerpos, cadenas ligeras de anticuerpos, homodímeros y heterodímeros de cadenas pesadas y/o cadenas ligeras de anticuerpos, fragmentos de enlace de antígeno de cualquiera de los anteriores (por ejemplo, un fragmento Fv (por ejemplo, Fv de una sola cadena (scFv), un Fv enlazado por disulfuro), un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento $F(ab')_2$), un solo dominio variable (por ejemplo, V_H, V_L, V_{HH}), un dAb, y las versiones modificadas de cualquiera de los anteriores (por ejemplo, modificadas mediante la unión covalente de polialquilenglicol (por ejemplo, polietilenglicol, polipropilenglicol, polibutilenglicol), u otro polímero adecuado). Véase la Publicación del TCP Número PCT/GB03/002804, presentada el 30 de junio de 2003, la cual designó a los Estados Unidos (Publicación Internacional Número WO 2004/081026) con respecto a los únicos dominios variables PEGilados y los dAbs, los métodos adecuados para su preparación, la mayor vida media *in vivo* de los únicos dominios variables PEGilados, y monómeros y multímeros de dAb, PEGs adecuados, tamaños hidrodinámicos preferidos de los PEGs, y tamaños hidrodinámicos preferidos de los únicos dominios variables PEGilados y los monómeros y multímeros de dAb. Toda la enseñanza de la Publicación del TCP Número PCT/GB03/002804 (Publicación Internacional Número WO 2004/081026), incluyendo las porciones referidas anteriormente, se incorpora a la presente como referencia.

El ligando se puede formatear como un dímero, trímero, o polímero de un monómero de dAb deseado, por ejemplo, utilizando un enlazador adecuado, tal como $(Gly_4Ser)_n$, en donde n = de 1 a 8, por ejemplo 2, 3, 4, 5, 6, ó 7. Si se desea, los ligandos, incluyendo los monómeros, dímeros, y trímeros de dAb, se pueden enlazar con una región Fc de anticuerpo, que comprenda uno o ambos de los dominios C_H2 y C_H3, y opcionalmente una región de articulación. Por ejemplo, se pueden utilizar vectores que codifiquen los ligandos enlazados como una sola secuencia de nucleótidos a una región Fc para preparar estos polipéptidos.

Los ligandos y monómeros de dAb también se pueden combinar y/o formatear en estructuras de múltiples ligandos que no sean de anticuerpos para formar complejos multivalentes, los cuales se enlazan con las moléculas objetivo, proporcionando de esta manera una avidez superior. Por ejemplo, se pueden utilizar receptores bacterianos naturales tales como SpA como andamiajes para el injerto de las regiones determinantes de complementariedad, con el fin de generar ligandos que se enlacen específicamente con uno o más epítopos. Los detalles de este procedimientos se describen en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número US 5,831,012. Otros andamiajes adecuados incluyen aquéllos basados en fibronectina y aficuerpos. Los detalles de los procedimientos adecuados se describen en la Publicación Internacional Número WO 98/58965. Otros andamiajes adecuados incluyen lipocalina y CTLA4, como se describen en van den Beuken y

colaboradores, *J. Mol. Biol.* 310:591-601 (2001), y los andamiajes tales como los descritos en la Publicación Internacional Número WO 00/69907 (Medical Research Council), los cuales se basan, por ejemplo, en la estructura de anillo del GroEL bacteriano u otros polipéptidos chaperones. Los andamiajes de proteína se pueden combinar; por ejemplo, se pueden injertar las regiones determinantes de complementariedad sobre un andamiaje de CTLA4, y se pueden utilizar junto con los dominios V_H ó V_L de inmunoglobulina para formar un ligando. De la misma manera, se pueden combinar fibronectina, lipocalina, y otros andamiajes.

En la técnica se conocen una variedad de métodos adecuados para la preparación de cualquier formato deseado. Por ejemplo, se pueden preparar cadenas y formatos de anticuerpos (por ejemplo, formatos tipo IgG, anticuerpos quiméricos, anticuerpos humanizados, anticuerpos humanos, anticuerpos de una sola cadena, anticuerpos biespecíficos, cadenas pesadas de anticuerpo, cadenas ligeras de anticuerpo, o homodímeros y heterodímeros de cadenas pesadas y/o cadenas ligeras de anticuerpos), mediante la expresión de construcciones de expresión adecuadas y/o cultivos de células adecuadas (por ejemplo, hibridomas, hetero-hibridomas, células hospederas recombinantes que contengan construcciones recombinantes que codifiquen el formato). Además, se pueden preparar formatos tales como fragmentos de enlace de antígeno de anticuerpos o de cadenas de anticuerpos (por ejemplo, un fragmento Fv (por ejemplo, Fv de una sola cadena (scFv), un Fv enlazado por

disulfuro), un fragmento Fab, un fragmento Fab', un fragmento $F(ab')_2$), mediante la expresión de construcciones de expresión adecuadas, o mediante la digestión enzimática de los anticuerpos, por ejemplo utilizando papaína o pepsina.

El ligando se puede formatear como un ligando específico doble o como un ligando multiespecífico, por ejemplo, como se describe en la Publicación Internacional Número WO 03/002609, las enseñanzas totales de la cual se incorporan a la presente como referencia. Los ligandos específicos dobles comprenden únicos dominios variables de inmunoglobulina que tienen diferentes especificidades de enlace. Estos ligandos específicos dobles pueden comprender combinaciones de dominios de cadena pesada y ligera. Por ejemplo, el ligando específico doble puede comprender un dominio V_H y un dominio V_L, los cuales se pueden enlazar entre sí en la forma de un scFv (por ejemplo, utilizando un enlazador adecuado, tal como Gly_4Ser), o se pueden formatear en un anticuerpo biespecífico o en un fragmento de enlace de antígeno del mismo (por ejemplo, fragmento $F(ab')_2$). Los ligandos específicos dobles no comprenden pares de V_H/V_l complementarios que formen un sitio de enlace de antígeno de anticuerpo de dos cadenas convencional que se enlace con el antígeno o el epítopo de una manera cooperativa. En su lugar, los ligandos de formato doble comprenden un par complementario V_H/V_L, en donde los dominios V tienen diferentes especificidades de enlace.

En adición, los ligandos específicos dobles pueden

comprender uno o más dominios C_H ó C_L, si se desea. También se puede incluir un dominio de región de articulación si se desea. Estas combinaciones de dominios, por ejemplo, pueden imitar a los anticuerpos naturales, tales como IgG ó IgM, o fragmentos de los mismos, tales como moléculas de Fv, scFv, ó $F(ab')_2$. Se prevén otras estructuras, tales como un solo brazo de una molécula de IgG que comprenda los dominios V_H, V_L, V_H1, y C_L. De una manera preferible, el ligando específico doble de la invención comprende solamente dos dominios variables, aunque se pueden incorporar varios de estos ligandos juntos en la misma proteína, por ejemplo, se pueden incorporar dos de estos ligandos en una IgG o en una inmunoglobulina multimérica, tal como IgM. De una manera alternativa, en otra modalidad, se combina una pluralidad de ligandos específicos dobles para formar un multímero. Por ejemplo, se combinan dos ligandos específicos dobles diferentes para crear una molécula tetra-específica. Un experto en la materia apreciará que las regiones variables libera y pesada de un ligando específico doble producido de acuerdo con el método de la invención, pueden estar sobre la misma cadena del polipéptido, o de una manera alternativa, sobre diferentes cadenas del polipéptido. En el caso de que las regiones variables estén sobre diferentes cadenas de polipéptido, entonces se pueden enlazar por medio de un enlazador, generalmente un enlazador flexible (tal como una cadena de polipéptido), un grupo enlazador químico, o cualquier otro método conocido en este campo.

El ligando multiespecífico posee más de una especificidad de enlace de epítopo. En términos generales, el ligando multiespecífico comprende dos o más dominios de enlace de epítopo, tales como dAbs o un dominio de proteína que no sea anticuerpo que comprenda un sitio de enlace para un epítopo, por ejemplo, un aficuerpo, un dominio SpA, un dominio de receptor de LDL clase A, un dominio de EGF, un avímero. Los ligandos multiespecíficos se pueden formatear adicionalmente como se describe en la presente.

En algunas modalidades, el ligando está en una formato tipo IgG. Estos formatos tienen la estructura convencional de cuatro cadenas de una molécula de IgG (dos cadenas pesadas y dos cadenas ligeras), en donde una o más de las regiones variables (V_H y V_L) han sido reemplazadas con un dAb o con un solo dominio variable de una especificidad deseada. De preferencia, cada una de las regiones variables (dos regiones V_H y dos regiones V_L) es reemplazada con un dAb o con un solo dominio variable. Los dAb(s) o los únicos dominios variables que se incluyan en un formato tipo IgG pueden tener la misma especificidad o diferentes especificidades. En algunas modalidades, el formato tipo IgG es tetravalente, y puede tener una, dos, tres, o cuatro especificidades. Por ejemplo, el formato tipo IgG puede ser monoespecífico, y comprende cuatro dAbs que tienen la misma especificidad; biespecífico, y comprende tres dAbs que tienen la misma especificidad y otro dAb que tiene una especificidad diferente; biespecífico y comprende dos dAbs que tienen la misma

especificidad y dos dAbs que tienen una especificidad común pero diferente; triespecífico y comprende primero y segundo dAbs que tienen la misma especificidad, un tercer dAb con una especificidad diferente, y un cuarto dAb con una especificidad diferente de los primero, segundo, y tercero dAbs; o tetraespecífico y comprende cuatro dAbs que tienen cada uno una especificidad diferente. Se pueden preparar fragmentos de enlace de antígeno de formatos tipo IgG (por ejemplo, Fab, $F(ab')_2$, Fab', Fv, scFv). De una manera preferible, los formatos tipo IgG o los fragmentos de enlace de antígeno de los mismos no reticulan el TNFR1.

Formatos que Prolongan la Vida Media.

El ligando, tal como un monómero de dAb, se puede formatear para prolongar su vida media en suero *in vivo*. La mayor vida media *in vivo* es útil en las aplicaciones *in vivo* de inmunoglobulinas, en especial de anticuerpos, y más especialmente de fragmentos de anticuerpos de tamaño pequeño, tales como los dAbs. Estos fragmentos (Fvs, Fvs enlazados por disulfuro, Fvs, Fabs, scFvs, dAbs) se eliminan rápidamente del cuerpo, lo cual puede limitar las aplicaciones clínicas.

Los ligandos pequeños, tales como un monómero de dAb, se pueden formatear como un fragmento de enlace de antígeno más grande de un anticuerpo, o como un anticuerpo (por ejemplo, formateado como un Fab, Fab', $F(ab)_2$, $F(ab')_2$, IgG, scFv). Un ligando (por ejemplo, un monómero de dAb) se puede formatear como un fragmento de enlace de antígeno más grande de un

anticuerpo, o como un anticuerpo (por ejemplo, se puede formatear como un Fab, Fab', $F(ab)_2$, $F(ab')_2$, IgG, scFv) que tenga un tamaño hidrodinámico más grande. Los ligandos también se pueden formatear para tener un tamaño hidrodinámico más grande, por ejemplo, mediante la unión de un grupo polialquilenglicol (por ejemplo, un grupo polietilenglicol (PEG), polipropilenglicol, polibutilenglicol), albúmina de suero, transferrina, receptor de transferrina, o cuando menos la porción de enlace de transferrina del mismo, una región Fc de anticuerpo, o mediante la conjugación con un dominio de anticuerpo. En algunas modalidades, el ligando (por ejemplo, el monómero de dAb) está PEGilado. De una manera preferible, el ligando PEGilado (por ejemplo, el monómero de dAb) se enlaza con el IL-1R1 con sustancialmente la misma afinidad que el mismo ligando que no está PEGilado. Por ejemplo, el ligando puede ser un monómero de dAb PEGilado que se enlace con el IL-1R1, en donde el monómero de dAb PEGilado se enlaza con el IL-1R1 con una afinidad que difiere de la afinidad del dAb en una forma no PEGilada, por no más de un factor de aproximadamente 1,000, de preferencia no más de un factor de aproximadamente 100, más preferiblemente no más de un factor de aproximadamente 10, o con una afinidad sustancialmente sin cambios en relación con la forma no PEGilada. Véase la Publicación del TCP Número PCT/GB03/002804, presentada el 30 de junio de 2003, la cual designa a los Estados Unidos (Publicación Internacional Número WO 2004/081026), con respecto a la PEGilación de los únicos dominios variables y los

dAbs, los métodos adecuados para su preparación, la mayor vida media *in vivo* de los únicos dominios variables PEGilados y los monómeros y multímeros de dAb, los PEGs adecuados, los tamaños hidrodinámicos preferidos de los PEGs, y los tamaños hidrodinámicos preferidos de los únicos dominios variables PEGilados y los monómeros y multímeros de dAb. Toda la enseñanza de la Publicación del TCP Número PCT/GB03/002804 (Publicación Internacional Número WO 2004/081026), incluyendo las porciones referidas anteriormente, se incorpora a la presente como referencia.

El tamaño hidrodinámico de los ligandos (por ejemplo, monómeros y multímeros de dAb) de la invención, se puede determinar empleando métodos que son bien conocidos en la materia. Por ejemplo, se puede utilizar cromatografía de filtración de gel para determinar el tamaño hidrodinámico de un ligando. Las matrices de filtración de gel adecuadas para determinar los tamaños hidrodinámicos de los ligandos, tales como las matrices de agarosa reticulada, son bien conocidas y están fácilmente disponibles.

El tamaño de un formato de ligando (por ejemplo, el tamaño de una fracción PEG unida a un monómero de dAb) se puede variar dependiendo de la aplicación deseada. Por ejemplo, cuando se pretende que el ligando salga de la circulación y entre a los tejidos periféricos, es deseable mantener el tamaño hidrodinámico del ligando bajo para facilitar la extravasación desde la corriente sanguínea. De una manera alternativa, cuando se desee hacer que el ligando permanezca en la circulación sistémica durante un período

de tiempo más largo, se puede aumentar el tamaño del ligando, por ejemplo, mediante el formateo como una proteína tipo Ig, o mediante la adición de una fracción de PEG de 30 a 60 kDa (por ejemplo, PEG 30 lineal o ramificado hasta PEG de 40 kDa, tal como la adición de dos fracciones de PEG de 20 kDa).

El tamaño hidrodinámico de un ligando (por ejemplo, monómero de dAb) y su vida media en suero, también se pueden aumentar mediante la conjugación o el enlace del ligando con un dominio de enlace (por ejemplo, anticuerpo o fragmento de anticuerpo) que se enlace con un antígeno o epítopo que aumente la vida media *in vivo*, como se describe en la presente. Por ejemplo, el ligando (por ejemplo, el monómero de dAb) se puede conjugar o enlazar con un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo o anti-receptor de Fc neonatal, por ejemplo, un dAb, Fab, Fab', ó scFv anti-albúmina o anti-receptor de Fc neonatal, o con un aficuerpo anti-albúmina de suero o con un aficuerpo anti-receptor de Fc neonatal.

Los ejemplos de la albúmina, fragmentos de albúmina, o variantes de albúmina adecuados para utilizarse en un ligando de acuerdo con la invención se describen en la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2, la cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. En particular, se pueden utilizar las siguientes albúminas, fragmentos de albúmina, o variantes de albúmina en la presente invención:

• SEQ ID NO:1 (como se da a conocer en la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2, incorporándose esta

secuencia explícitamente a la presente divulgación por referencia);

• Fragmento o variante de albúmina que comprende o que consiste en los aminoácidos 1 a 387 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2;

• Albúmina, o fragmento o variante de la misma, que comprende una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en: (a) los aminoácidos 54 a 61 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (b) los aminoácidos 76 a 89 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (c) los aminoácidos 92 a 100 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (d) los aminoácidos 170 a 176 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (e) los aminoácidos 247 a 252 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (f) los aminoácidos 266 a 277 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (g) los aminoácidos 280 a 288 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (h) los aminoácidos 362 a 368 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (i) los aminoácidos 439 a 447 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (j) los aminoácidos 462 a 475 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; (k) los aminoácidos 478 a 486 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2; y (l) los aminoácidos 560

a 566 de la SEQ ID NO:1 de la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2.

Otros ejemplos de albúminas, fragmentos, y análogos adecuados para utilizarse en un ligando de acuerdo con la invención, se describen en la Publicación Internacional Número WO 2005/077042A2, la cual se incorpora a la presente como referencia en su totalidad. En particular, se pueden utilizar las siguientes albúminas, fragmentos, o variantes en la presente invención:

• Albúmina de suero humana como se describe en la Publicación Internacional Número WO 03/076567A2, por ejemplo en la Figura 3 (incorporándose esta información de secuencia explícitamente a la presente divulgación por referencia);

• Albúmina de suero humana (HA), que consiste en una sola cadena de polipéptido no glicosilada de 585 aminoácidos, con un peso molecular de la fórmula de 66,500 (véase Meloun, y colaboradores, *FEBS Letters* 58: 136 (1975); Behrens, y colaboradores, *Fed. Proc.* 34:591 (1975); Lawn, y colaboradores, *Nucleic Acids Research* 9:6102-6114 (1981); Minghetti, y colaboradores, *J. Biol Chem.* 261:6141 (1986));

• Una variante polimórfica o un análogo o fragmento de albúmina, como se describe en Weitkamp, y colaboradores, *Ann. Hum. Genet.* 37:219 (1973);

• Un fragmento o variante de albúmina como se describe en la Patente Europea Número EP 322094, por ejemplo HA(1-373, HA(1-388), HA(1-389), HA(1-369), y HA(1-419), y los fragmentos entre 1-

369 y 1-419;

• Un fragmento o variante de albúmina como se describe en la Patente Europea Número EP 399666, por ejemplo HA(1-177) y HA(1-200), y los fragmentos entre HA(1-X), en donde X es cualquier número desde 178 hasta 199.

Cuando se utiliza una (una o más) fracción que prolongue la vida media (por ejemplo, albúmina, transferrina, y fragmentos y análogos de las mismas) en los ligandos de la invención, ésta se puede conjugar empleando cualquier método adecuado, tal como mediante la fusión directa con la fracción de enlace de IL-1R1 (por ejemplo, dAb o fragmento de anticuerpo anti-IL-1R1 (por ejemplo, utilizando una construcción de un solo nucleótido que codifique una proteína de fusión, en donde la proteína de fusión sea codificada como una sola cadena de polipéptido con una fracción que prolongue la vida media localizada N- ó C-terminalmente para la fracción de enlace de IL-1R1. De una manera alternativa, la conjugación se puede lograr utilizando un enlazador peptídico entre las fracciones, por ejemplo, un enlazador peptídico como se describe en la Publicación Internacional Número WO 076567A2 o en la Publicación Internacional Número WO 2004/003019 (incorporándose estas divulgaciones de enlazadores por referencia a la presente divulgación para proporcionar los Ejemplos para utilizarse en la presente invención).

Típicamente, un polipéptido que mejora la vida media en suero *in vivo*, es un polipéptido que se presenta naturalmente *in vivo*,

y que resiste la degradación o la remoción mediante mecanismos endógenos que remuevan el material indeseado del organismo (por ejemplo, el ser humano). Por ejemplo, un polipéptido que mejore la vida media en suero *in vivo*, se puede seleccionar a partir de las proteínas de la matriz extracelular, las proteínas que se encuentran en la sangre, las proteínas que se encuentran en la barrera hematoencefálica, o en el tejido neural, las proteínas localizadas en el riñón, hígado, pulmón, corazón, piel, o hueso, las proteínas de tensión, las proteínas específicas de enfermedades, o las proteínas involucradas en el transporte de Fc.

Los polipéptidos adecuados que mejoran la vida media en suero *in vivo* incluyen, por ejemplo, las proteínas de fusión de ligando-agente neurofarmacéutico específicas del receptor de transferrina (véase la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 5,977,307, cuyas enseñanzas se incorporan a la presente como referencia), el receptor de células endoteliales capilares del cerebro, transferrina, receptor de transferrina (por ejemplo, receptor de transferrina soluble, insulina, receptor del factor de crecimiento tipo insulina-1 (IGF-1), receptor del factor de crecimiento tipo insulina-2 (IGF-2), receptor de insulina, factor de coagulación sanguínea X,α1-antitripsina, y HNF-1α. Los polipéptidos adecuados que mejoran la vida media en suero también incluyen la glicoproteína alfa-1 (orosomucoide; AAG), antiquimiotripsina alfa-1 (ACT), microglobulina alfa-1 (proteína HC; AIM), antitrombina III (AT III), apolipoproteína A-1 (Apo A-1), apolipoproteína B (Apo B),

ceruloplasmina (Cp), componente de complemento C3 (C3), componente de complemento C4 (C4), inhibidores de esterasa C1 (C1 INH), proteína C-reactiva (CRP), ferritina (FER), hemopexina (HPX), lipoproteína (a) (Lp(a)), proteína de enlace de manosa (MBP), mioglobina (Myo), prealbúmina (transpiretina; PAL), proteína de enlace de retinol (RBP), y factor reumatoide (RF).

Las proteínas adecuadas a partir de la matriz extracelular incluyen, por ejemplo, colágenos, lamininas, integrinas, y fibronectina. Los colágenos son las principales proteínas de la matriz extracelular. Actualmente se conocen aproximadamente 15 tipos de moléculas de colágeno, que se encuentran en diferentes partes del cuerpo, por ejemplo colágeno tipo I (que cuenta por el 90 por ciento del colágeno corporal (que se encuentra en hueso, piel, tendón, ligamentos, córnea, órganos internos, o el colágeno tipo II que se encuentra en cartílago, disco vertebral, notocorda, y humor vítreo del ojo.

Las proteínas adecuadas de la sangre incluyen, por ejemplo, proteínas de plasma (por ejemplo, fibrina, α-2 macroglobulina, albúmina de suero, fibrinógeno (por ejemplo, fibrinógeno A, fibrinógeno B), proteína amiloide de suero A, haptoglobina, profilina, ubiquitina, uteroglobulina, y β-2 microglobulina), enzimas e inhibidores de enzimas (por ejemplo, plasminógeno, lisozima, cistatina C, anti-tripsina alfa-1, e inhibidor de tripsina pancreática), proteínas del sistema inmune, tales como proteínas de inmunoglobulina (por ejemplo, IgA, IgD, IgE, IgG, IgM,

cadenas ligeras de inmunoglobulina (kappa/lambda)), proteínas de transporte (por ejemplo, proteína de enlace de retinol, α-1 microglobulina), defensinas (por ejemplo, beta-defensina 1, defensina de neutrófilos 1, defensina de neutrófilos 2, y defensina de neutrófilos 3, y similares).

Las proteínas adecuadas que se encuentran en la barrera hematoencefálica o en el tejido neural incluyen, por ejemplo, receptor de melanocortina, mielina, transportador de ascorbato, y similares.

Los polipéptidos adecuados que mejoran la vida media en suero *in vivo*, también incluyen las proteínas localizadas en el riñón (por ejemplo, policistina, colágeno tipo IV, transportador de aniones orgánico K1, antígeno de Heymann), las proteínas localizadas en el hígado (por ejemplo, deshidrogenasa de alcohol, G250), las proteínas localizadas en el pulmón (por ejemplo, componente secretor, que se enlaza con IGA), las proteínas localizadas en el corazón (por ejemplo, HSP27, que está asociada con la cardiomiopatía dilatada), las proteínas localizadas en la piel (por ejemplo, queratina), las proteínas específicas de hueso, tales como las proteínas morfogénicas (BMPs), las cuales son un subconjunto de la súper-familia de proteínas del factor de crecimiento transformante β, que demuestran actividad osteogénica (por ejemplo, BMP-2, BMP-4, BMP-5, BMP-6, BMP-7, BMP-8), las proteínas específicas de tumor (por ejemplo, antígeno de trofoblastos, receptor de herceptina, receptor de estrógeno, catepsinas (por ejemplo,

catepsina B, que se puede encontrar en el hígado y en el bazo)).

Las proteínas específicas de enfermedades adecuadas incluyen, por ejemplo, los antígenos que se expresan solamente sobre las células-T activadas, incluyendo LAG-3 (gen de activación de linfocitos), ligando de osteoprotegerina (OPGL; véase *Nature* 402, 304-3309 (1999)), OX40 (un miembro de la familia de receptores de TNF, expresado sobre las células-T activadas, y específicamente aumentado en las células productoras del virus de leucemia de células-T humanas tipo-I (HTLV-I); véase *Immunol.* 165(1):263-70 (2000)). Las proteínas específicas de enfermedades adecuadas también incluyen, por ejemplo, metaloproteasas (asociadas con artritis/cánceres), incluyendo CG6512 de *Drosophila*, paraplegina humana, FtsH humana, AFG3L2 humana, FtsH de murino; y factores de crecimiento angiogénicos, incluyendo factor de crecimiento de fibroblastos ácido (FGF-1), factor de crecimiento de fibroblastos básico (FGF-2), factor de crecimiento endotelial vascular/factor de permeabilidad vascular (VEGF/VPF), factor de crecimiento transformante-α (TGF-α),. factor de necrosis tumoral-α (TNF-α), angiogenina, interleucina-3 (IL-3), interleucina-8 (IL-8), factor de crecimiento endotelial derivado de plaquetas (PD-ECGF), factor de crecimiento placentario (PlGF), factor de crecimiento derivado de plaquetas de midquina-BB (PDGF), y fractalquina.

Los polipéptidos adecuados que mejoran la vida media en suero *in vivo* también incluyen las proteínas de tensión, tales como las proteínas de choque por calor (HSPs). Las proteínas de choque

por calor normalmente se encuentran intracelularmente. Cuando se encuentran extracelularmente, esto es un indicador de que una célula ha muerto y ha derramado su contenido hacia afuera. Esta muerte celular no programada (necrosis) se presenta cuando, como un resultado de trauma, enfermedad, o lesión, las proteínas de choque por calor extracelulares desencadenan una respuesta a partir del sistema inmune. El enlace con la proteína de choque por calor extracelular puede dar como resultado la localización de las composiciones de la invención en un sitio de enfermedad.

Las proteínas adecuadas involucradas en el transporte de Fc incluyen, por ejemplo, el receptor de Brambell (también conocido como FcRB). Este receptor de Fc tiene dos funciones, ambas de las cuales son potencialmente útiles para el suministro. Las funciones son: (1) transporte de IgG desde la madre hasta el hijo a través de la placenta, (2) protección de IgG de la degradación, prolongando de esta manera su vida media en suero. Se piensa que el receptor recicla la IgG desde los endosomas. (Véase Holliger y colaboradores, *Nat. Biotechnol.* 15(7):632-6 (1997)).

Los métodos para el análisis farmacocinético y la determinación de la vida media del ligando serán familiares para los expertos en este campo. Los detalles se pueden encontrar en Kenneth, A y colaboradores,: Chemical Stability of Pharmaceuticals: A Handbook for Pharmacists, y en Peters y colaboradores, Pharmacokinetc analysis: A Practical Approach (1996). También se hace referencia a "Pharmacokinetics", M Gibaldi & D Perron,

publicado por Marcel Dekker, Segunda Revisión, edición extra (1982), que describe los parámetros farmacocinéticos, tales como las vidas medias de t-alfa y t-beta, y el área debajo de la curva (AUC).

Moléculas de Ácidos Nucleicos, Vectores, y Células Hospederas.

La invención también proporciona moléculas de ácidos nucleicos aisladas y/o recombinantes que codifican los ligandos anti-IL-1R1 y los monómeros de dAb descritos en la presente, incluyendo los ligandos específicos dobles (por ejemplo, los ligandos que se enlazan con IL-1R1 y con la albúmina de suero; los ligandos que se enlazan con IL-1R1 y el TNFR1), y los ligandos multiespecíficos (por ejemplo, los ligandos que se enlazan con IL-1R1, con albúmina de suero, y con TNFR1). La invención también proporciona moléculas de ácidos nucleicos aisladas y/o recombinantes que codifican un monómero de dAb resistente a la proteasa (por ejemplo, pepsina, tripsina, elastasa, quimiotripsina, carboxi-peptidasa, catepsina (por ejemplo, catepsina G), y proteinasa 3), o un ligando que comprende un monómero de dAb resistente a la proteasa, como se describ en la presente.

En ciertas modalidades, el ácido nucleico aislado y/o recombinante comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un anticuerpo de dominio (dAb) que se enlaza específicamente con el IL-1R, que inhibe el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) y de IL-1ra con el IL-1R1, y que comprende una secuencia de aminoácidos que es cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, cuando

menos aproximadamente el 90 por ciento, cuando menos aproximadamente el 91 por ciento, cuando menos aproximadamente el 92 por ciento, cuando menos aproximadamente el 93 por ciento, cuando menos aproximadamente el 94 por ciento, cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o cuando menos aproximadamente el 99 por ciento homóloga a la secuencia de aminoácidos o a un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO.98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO.113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO.-115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO.123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID

NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO.128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO.129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO.134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO.139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO.158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), y DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165).

En ciertas modalidades, el ácido nucleico aislado y/o recombinante comprende una secuencia de nucleótidos que codifica un monómero de anticuerpo de dominio (dAb) que se enlaza especificamente con IL-1R1, y que inhibe el enlace de IL-1 con el

receptor, en donde esta secuencia de nucleótidos tiene cuando menos aproximadamente el 80 por ciento, cuando menos aproximadamente el 85 por ciento, cuando menos aproximadamente el 90 por ciento, cuando menos aproximadamente el 91 por ciento, cuando menos aproximadamente el 92 por ciento, cuando menos aproximadamente el 93 por ciento, cuando menos aproximadamente el 94 por ciento, cuando menos aproximadamente el 95 por ciento, cuando menos aproximadamente el 96 por ciento, cuando menos aproximadamente el 97 por ciento, cuando menos aproximadamente el 98 por ciento, o cuando menos aproximadamente el 99 por ciento de identidad de secuencia de nucleótidos con una secuencia de nucleótidos seleccionada a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119),

DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), y DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165).

En otras modalidades, el ácido nucleico aislado y/o recombinante comprende una secuencia de nucleótidos que codifica

un dAb resistente a la proteasa (por ejemplo, pepsina, tripsina, elastasa, quimiotripsina, carboxi-peptidasa, catepsina (por ejemplo, catepsina G), y proteinasa 3), como se describe en la presente.

La invención también proporciona un vector que comprende una molécula de ácido nucleico recombinante de la invención. En ciertas modalidades, el vector es un vector de expresión que comprende uno o más elementos de control de expresión, o secuencias que se enlazan operativamente con el ácido nucleico recombinante de la invención. La invención también proporciona una célula hospedera recombinante que comprende una molécula de ácido nucleico recombinante o un vector de la invención. Los vectores (por ejemplo, plásmidos, fagémidos), elementos de control de expresión, células hospederas, y métodos adecuados para producir las células hospederas recombinantes de la invención, son bien conocidos en la materia, y los ejemplos se describen adicionalmente en la presente.

Los vectores de expresión adecuados pueden contener un número de componentes, por ejemplo, un origen de réplica, un gen marcador seleccionable, uno o más elementos de control de expresión, tales como un elemento de control de transcripción (por ejemplo, promotor, potenciador, terminador), y/o una o más señales de traducción, una secuencia de señal, o una secuencia líder, y similares. Los elementos de control de expresión y una secuencia de señal, si están presentes, se pueden proporcionar mediante el vector u otra fuente. Por ejemplo, las secuencias de control de transcripción

y/o de traducción de un ácido nucleico clonado que codifique una cadena de anticuerpo, se pueden utilizar para dirigir la expresión.

Se puede proporcionar un promotor para la expresión en una célula hospedera deseada. Los promotores pueden ser constitutivos o inducibles. Por ejemplo, un promotor se puede enlazar operativamente con un ácido nucleico que codifique un anticuerpo, una cadena de anticuerpo, o una porción de la misma, de tal manera que dirija la transcripción del ácido nucleico. Hay disponibles una variedad de promotores adecuados para huéspedes procarióticos (por ejemplo, promotores lac, tac, T3, T7 para *E. coli*), y eucarióticos (por ejemplo, promotor temprano o tardío de virus de simio 40, promotor de repetición terminal larga de virus de sarcoma de Rous, promotor de citomegalovirus, promotor tardío de adenovirus).

En adición, los vectores de expresión típicamente comprenden un marcador seleccionable para la selección de las células hospederas que lleven el vector, y en el caso de un vector de expresión replicable, un origen de réplica. Los genes que codifican productos que confieren resistencia a antibióticos o a fármacos son marcadores seleccionables comunes, y se pueden utilizar en las células procarióticas (por ejemplo, gen de lactamasa (resistencia a la ampicilina), gen *Tet* para la resistencia a la tetraciclina), y en células eucarióticas (por ejemplo, genes de resistencia a neomicina (G418 o geneticina), gpt (ácido micofenólico), ampicilina, o higromicina). Los genes marcadores de reductasa de dihidrofolato permiten hacer la

selección con metotrexato en una variedad de huéspedes. Los genes que codifican el producto genético de los marcadores auxotróficos del huésped (por ejemplo, *LEU2, URA3, HIS3*), se utilizan con frecuencia como marcadores seleccionables en levadura. El uso de vectores virales (por ejemplo, baculovirus) o de fagos, y de vectores que sean capaces de integrarse en el genoma de la célula hospedera, tales como los vectores retrovirales, también está contemplado. Los vectores de expresión adecuados para su expresión en células de mamífero y en células procarióticas (*E. coli*), células de insecto (células Schnieder S2 de *Drosophila*, Sf9), y en levadura (*P. methanolica, P. pastoris, S. cerevisiae*), son bien conocidos en este campo.

Las células hospederas adecuadas pueden ser procarióticas, incluyendo células bacterianas, tales como *E. coli, B. subtilis,* y/u otras bacterias adecuadas; células eucarióticas, tales como células fúngicas o de levadura (por ejemplo, *Pichia pastoris, Aspergillus sp., Saccharomyces cerevisiae, Schizosaccharomyces pombe, Neurospora crassa*), y otras células eucarióticas inferiores, y células de eucariotes superiores, tales como aquéllas de insectos (por ejemplo, células Schnieder S2 de *Drosophila*, células de insecto S9 (Publicación Internacional Número WO 94/26087 (O'Connor)), de mamíferos (por ejemplo, células COS, tales como COS-1 (ATCC, Número de Acceso CRL-1650), y COS-7 (ATCC, Número de Acceso CRL-1651), CHO (por ejemplo, ATTC, Número de Acceso CRL-9096, CHO DG44 (Urlaub, G. y Chasin, L. A., *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA,

77(7):4216-4220 (1980))), 293 (ATCC, Número de Acceso CRL-1573), HeLa (ATCC, Número de Acceso CCL-2), CV1 (ATCC, Número de Acceso CCL-70), WOP (Dailey, L., y colaboradores, *J. Virol.*, 54:739-749 (1985), 3T3, 293T (Pear W. S., y colaboradores, *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 90:8392-8396 (1993)), células NS0, SP2/0, células HuT 78, y similares, o de plantas (por ejemplo, de tabaco). (Véase, por ejemplo, Ausubel, F. M. y colaboradores, editores, *Current Protocols in Molecular Biology*, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons Inc. (1993)). En algunas modalidades, la célula hospedera es una célula hospedera aislada y no es parte de un organismo multicelular (por ejemplo, de planta o de animal). En las modalidades preferidas, la célula hospedera es una célula hospedera no humana.

La invención también proporciona un método para la producción de un ligando (por ejemplo, un monómero de dAb, un ligando específico doble, un ligando multiespecífico) de la invención, el cual comprende mantener una célula hospedera recombinante que comprenda un ácido nucleico recombinante de la invención, bajo condiciones adecuadas para la expresión del ácido nucleico recombinante, mediante lo cual, se expresa el ácido nucleico recombinante, y se produce un ligando. En algunas modalidades, el método comprende además aislar el ligando.

Preparación de Ligandos Basados en Inmunoglobulina.

Los ligandos (por ejemplo, ligandos específicos dobles, monómeros de dAb) de acuerdo con la invención, se pueden preparar

de conformidad con las técnicas previamente establecidas, utilizadas en el campo de la ingeniería de anticuerpos, para la preparación de scFv, anticuerpos de "fagos", y otras moléculas de anticuerpo diseñadas. Las técnicas para la preparación de anticuerpos, por ejemplo, se describen en las siguientes revisiones y en las referencias citadas en las mismas: Winter y Milstein, (1991) *Nature* 349:293-299; Pluckthun (1992) *Immunological Reviews* 130:151-188; Wright y colaboradores, (1992) *Crit. Rev. Immunol.* 12:125-168; Holliger, P. y Winter, G. (1993) *Curr. Op. Biotechn.* 4, 446-449; Carter, y colaboradores (1995) J. *Hematother.* 4, 463-470; Chester, K. A. y Hawkins, R. E. (1995) *Trends Biotechn.* 13, 294-300; Hoogenboom, H. R. (1997) *Nature Biotechnol.* 15, 125-126; Fearon, D. (1997) *Nature Biotechnol.* 15, 618-619; Plückthun, A. y Pack, P. (1997) *Immunotechnology* 3, 83-105; Carter, P. y Merchant, A. M. (1997) *Curr. Opin. Biotechnol.* 8, 449-454; Holliger, P. y Winter, G. (1997) *Cancer Immunol. Immunother.* 45,128-130.

Las técnicas adecuadas empleadas para la selección de dominios variables de anticuerpos con una especificidad deseada, emplean bibliotecas y procedimientos de selección que son conocidos en este campo. Las bibliotecas naturales (Marks y colaboradores (1991) *J. Mol. Biol*, 222:581; Vaughan y colaboradores (1996) *Nature Biotech.*, 14:309), que utilizan genes V reconfigurados cosechados de células-B humanas, son bien conocidas por los expertos en la materia. Las bibliotecas sintéticas (Hoogenboom y Winter (1992) *J. Mol. Biol*, 227:381; Barbas y colaboradores (1992)

Proc. Natl. Acad. Sci. EUA, 89:4457; Nissim y colaboradores (1994) *EMBO J,* 13:692; Griffiths y colaboradores (1994) *EMBO J.*, 13:3245; De Kruif y colaboradores (1995) *J. Mol Biol*, 248:97), se preparan mediante la clonación de genes V de inmunoglobulina, usualmente empleando reacción en cadena de la polimerasa. Los errores en el proceso de reacción en cadena de la polimerasa pueden conducir a un alto grado de selección aleatoria. Las bibliotecas V_H y/o V_L se pueden seleccionar contra los antígenos o epítopos objetivo por separado, en cuyo caso, se selecciona directamente el enlace de un solo dominio, o juntos.

Sistemas de Vectores de Biblioteca

Se conocen una variedad de sistemas de selección en la técnica, que son adecuados para utilizarse en la presente invención. Los ejemplos de estos sistemas se describen en seguida.

Los sistemas de expresión de bacteriófagos-lambda se pueden rastrear directamente como placas de bacteriófagos o como colonias de lisógenos, tanto como fue previamente descrito (Huse y colaboradores (1989; *Science*, 246:1275; Caton y Koprowski (1990) *Proc. Natl Acad. Sci.* EUA, 87; Mullinax y colaboradores (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 87:8095; Persson y colaboradores (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 88:2432), así como son de uso en la invención. Aunque estos sistemas de expresión se pueden utilizar para rastrear hasta 10^6 miembros diferentes de una biblioteca, no son realmente adecuados para rastrear números más grandes (más de 10^6 miembros). Son de un uso particular en la construcción de

bibliotecas los sistemas de exhibición de selección, los cuales hacen posible que se enlace un ácido nucleico con el polipéptido que exprese. Como se utiliza en la presente, un sistema de exhibición de selección es un sistema que permite hacer la selección, por medios de exhibición adecuados, de los miembros individuales de la biblioteca, mediante el enlace de los ligandos genéricos y/u objetivos.

Los protocolos de selección para el aislamiento de los miembros deseados de bibliotecas grandes son conocidos en este campo, como son tipificados por las técnicas de exhibición de fagos. Estos sistemas, en donde se exhiben diversas secuencias de péptidos sobre la superficie del bacteriófago filamentoso (Scott y Smith (1990) *Science*, 249:386), han probado ser útiles para la creación de bibliotecas de fragmentos de anticuerpos (y las secuencias de nucleótidos que los codifican), para la selección *in vitro* y la amplificación de fragmentos de anticuerpo específicos que se enlacen con un antígeno objetivo (McCafferty y colaboradores, Publicación Internacional Número WO 92/01047). Las secuencias de nucleótidos que codifican las regiones variables se enlazan con los fragmentos genéticos que codifican las señales líder que los dirigen hacia el espacio periplásmico de *E. coli*, y como resultado, se exhiben los fragmentos de anticuerpo resultantes sobre la superficie del bacteriófago, típicamente como fusiones con las proteínas de recubrimiento de bacteriófagos (por ejemplo, pIII ó pVIII). De una manera alternativa, los fragmentos de anticuerpo se exhiben

externamente sobre las capsidas de los fagos lambda (fagocuerpos). Una ventaja de los sistemas de exhibición basados en fagos es que, debido a sus sistemas biológicos, se pueden amplificar los miembros seleccionados de la biblioteca simplemente haciendo crecer el fago que contenga al miembro seleccionado de la biblioteca, en células bacterianas. Adicionalmente, debido a que la secuencia de nucleótidos que codifica al miembro de polipéptido de la biblioteca está contenido sobre un vector de fago o fagémido, la secuenciación, expresión, y la subsiguiente manipulación genética son relativamente directas.

Los métodos para la construcción de bibliotecas de exhibición de anticuerpos bacteriófagos y de las bibliotecas de expresión de fagos lambda son bien conocidos en este campo (McCafferty y colaboradores (1990) *Nature*, 348:552; Kang y colaboradores (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 88:4363; Clackson y colaboradores (1991) *Nature*, 352:624; Lowman y colaboradores (1991) *Biochemistry*, 30:10832; Burton y colaboradores (1991) *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 88:10134; Hoogenboom y colaboradores (1991) *Nucleic Acids Res.*, 19:4133; Chang y colaboradores (1991) *J. Immunol,* 147:3610; Breitling y colaboradores (1991) *Gene*, 104:147; Marks y colaboradores (1991) *supra*; Barbas y colaboradores (1992) *supra*; Hawkins y Winter (1992) *J. Immunol*, 22:867; Marks y colaboradores, 1992, *J. Biol. Chem.*, 267:16007; Lerner y colaboradores (1992) *Science*, 258:1313, incorporados a la presente como referencia).

Un planteamiento particularmente conveniente ha sido el uso de bibliotecas de fagos scFv (Huston y colaboradores, 1988, *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 85:5879-5883; Chaudhary y colaboradores (1990) *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 87:1066-1070; McCafferty y colaboradores (1990) *supra*; Clackson y colaboradores (1991) *Nature*, 352:624; Marks y colaboradores (1991) *J. Mol. Biol*, 222:581; Chiswell y colaboradores (1992) *Trends Biotech.*, 10:80; Marks y colaboradores (1992) *J. Biol. Chem.*, 267). Se han descrito diferentes modalidades de bibliotecas de scFv exhibidas sobre proteinas de recubrimiento de bacteriófagos. También se conocen refinamientos de los planteamientos de exhibición de fagos, por ejemplo, como se describen en las Publicaciones Internacionales Números WO96/06213 y WO92/01047 (Medical Research Council y colaboradores), y WO97/08320 (Morphosys), las cuales se incorporan a la presente como referencia.

Otros sistemas para generar bibliotecas de polipéptidos involucran el uso de maquina enzimática sin células para la síntesis *in vitro* de los miembros de la biblioteca. En un método, se seleccionan moléculas de ARN mediante rondas alternadas de selección contra un ligando objetivo, y amplificación con reacción en cadena de la polimerasa (Tuerk y Gold (1990) *Science*, 249:505; Ellington y Szostak (1990) *Nature*, 346:818). Se puede emplear una técnica similar para identificar las secuencias de ADN que se enlacen con un factor de transcripción humano previamente determinado (Thiesen y Bach (1990) *Nucleic Acids Res.*, 18:3203;

Beaudry y Joyce (1992) *Science*, 257:635; Publicaciones Internacionales Números WO 92/05258 y WO92/14843). De una manera similar, se puede emplear traducción *in vitro* para sintetizar polipéptidos como un método para generar bibliotecas grandes. Estos métodos, que en general comprenden complejos de polisoma estabilizados, se describen adicionalmente en las Publicaciones Internacionales Números WO88/08453, WO90/05785, WO90/07003, WO91/02076, WO91/05058, y WO92/02536. Los sistemas de exhibición alternativos que no están basados en fagos, tales como los que se dan a conocer en la Publicaciones Internacionales Números WO95/22625 y WO95/11922 (Affymax), utilizan los polisomas para exhibir polipéptidos para la selección.

Una categoría todavía adicional de técnicas involucra la selección de repertorios en compartimientos artificiales, los cuales permiten el enlace de un gen con su producto genético. Por ejemplo, se describe un sistema de selección en donde se pueden seleccionar ácidos nucleicos que codifican productos genéticos deseables en microcápsulas formadas mediante emulsiones de agua en aceite, en las Publicaciones Internacionales Números WO99/02671, WO00/40712, y en Tawfik y Griffiths (1998) *Nature Biotechnol.* 16(7), 652-6. Los elementos genéticos que codifiquen un producto genético que tenga una actividad deseada, se compartimentalizan en microcápsulas, y luego se transcriben y/o se traducen para producir sus productos genéticos respectivos (ARN o proteína) dentro de las microcápsulas. Subsiguientemente se clasifican los elementos

genéticos que produzcan el producto genético que tenga la actividad deseada. Este planteamiento selecciona los productos genéticos de interés mediante la detección de la actividad deseada por una variedad de medios.

Construcción de Biblioteca

Las bibliotecas pretendidas para la selección, se pueden construir empleando técnicas conocidas en este campo, por ejemplo, como se estipula anteriormente, o se pueden adquirir en las fuentes comerciales. Las bibliotecas que son útiles en la presente invención se describen, por ejemplo, en la Publicación Internacional Número WO99/20749. Una vez que se selecciona un sistema de vector, y que se clonan una o más secuencias de ácidos nucleicos que codifiquen los polipéptidos de interés en el vector de la biblioteca, se puede generar diversidad dentro de las moléculas clonadas, emprendiendo mutagénesis antes de la expresión; de una manera alternativa, las proteínas codificadas se pueden expresar y seleccionar, como se describe anteriormente, antes de la mutagénesis, y se llevan a cabo rondas adicionales de selección. La mutagénesis de las secuencias de ácidos nucleicos que codifican polipéptidos estructuralmente optimizados se lleva a cabo mediante métodos moleculares convencionales. Es particularmente útil la reacción en cadena de la polimerasa, o PCR (Mullis y Faloona (1987) *Methods Enzymol*, 155:335, incorporado a la presente como referencia). La reacción en cadena de la polimerasa, que utiliza múltiples ciclos de réplica de ADN catalizados por una polimerasa de ADN dependiente del ADN,

termoestable, para amplificar la secuencia objetivo de interés, es bien conocida en la materia. La construcción de diferentes bibliotecas de anticuerpos se ha discutido en Winter y colaboradores (1994) *Ann. Rev. Immunology* 12, 433-55, y las referencias citadas en el mismo.

La reacción en cadena de la polimerasa se lleva a cabo utilizando un ADN de plantilla (de cuando menos 1 fg; más útilmente de 1 a 1,000 ng), y cuando menos 25 picomoles de cebadores de oligonucleótidos; puede ser conveniente utilizar una mayor cantidad de cebador cuando la reserva de cebadores sea pesadamente heterogénea, debido a que cada secuencia está representada solamente por una pequeña fracción de las moléculas de la reserva, y las cantidades llegan a ser limitantes en los ciclos de amplificación posteriores. Una mezcla de reacción típica incluye: 2 microlitros de ADN, 25 picomoles de cebador de oligonucleótido, 2.5 microlitros de regulador de PCR 10X 1 (Perkin-Elmer, Foster City, CA), 0.4 microlitros de dNTP 1.25 µM, 0.15 microlitros (ó 2.5 unidades) de polimerasa de ADN Taq (Perkin-Elmer, Foster City, CA), y agua desionizada hasta un volumen total de 25 microlitros. Se sobrepone aceite mineral, y se lleva a cabo la reacción en cadena de la polimerasa utilizando un ciclador térmico programable. La duración y la temperatura de cada paso de un ciclo de reacción en cadena de la polimerasa, así como el número de ciclos, se ajustan de acuerdo con los requerimientos de restringencia en vigor. La temperatura de templado y el tiempo se determinan ambos por la eficiencia con la

cual se espere que se temple un cebador a una plantilla, y el grado de mal emparejamiento que se vaya a tolerar; obviamente, cuando se amplifican y mutan simultáneamente moléculas de ácidos nucleicos, se requiere un mal emparejamiento, cuando menos en la primera ronda de síntesis. La capacidad para optimizar la restringencia de las condiciones de templado de cebadores está bien dentro del conocimiento de un experto moderado en este campo. Se utiliza una temperatura de templado de entre 30°C y 72°C. La desnaturalización inicial de las moléculas de plantilla normalmente se presenta entre 92°C y 99°C durante 4 minutos, seguidos por 20 a 40 ciclos consistentes en desnaturalización (de 94°C a 99°C durante 15 segundos hasta 1 minuto), templado (la temperatura se determina como se discute anteriormente; de 1 a 2 minutos), y extensión (72°C durante 1 a 5 minutos, dependiendo de la longitud del producto amplificado). La extensión final generalmente es durante 4 minutos a 72°C, y puede ser seguida por un paso indefinido (de 0 a 24 horas) a 4°C.

Combinación de Únicos Dominios Variables

Los dominios variables de inmunoglobulina útiles en la invención, una vez seleccionados, se pueden combinar mediante una variedad de métodos conocidos en la técnica, incluyendo métodos covalentes y no covalentes. Los métodos preferidos incluyen el uso de enlazadores de polipéptidos, como se describen, por ejemplo, en relación con las moléculas de scFv (Bird y colaboradores (1988) *Science* 242:423-426). La discusión de los enlazadores adecuados

se proporciona en Bird y colaboradores, *Science* 242, 423-426; Hudson y colaboradores, *Journal Immunol Methods* 231 (1999) 177-189; Hudson y colaboradores, *Proc. Nat. Acad. Sci.* EUA 85, 5879-5883. Los enlazadores de preferencia son flexibles, permitiendo que interactúen los dos únicos dominios. Un ejemplo de un enlazador es un enlazador $(Gly_4Ser)_n$, en donde n=de 1 a 8, por ejemplo 1, 2, 3, 4,5, 6, 7, u 8. Los enlazadores utilizados en los diacuerpos, que son menos flexibles, también se pueden emplear (Holliger y colaboradores (1993) *Proc. Nat. Acad. Sci.* (EUA) 90:6444-6448). En una modalidad, el enlazador empleado no es una región de articulación de inmunoglobulina.

Los dominios variables se pueden combinar empleando métodos diferentes de los enlazadores. Por ejemplo, se puede explotar el uso de los puentes de disulfuro, proporcionados a través de los residuos de cisteína que se presentan naturalmente o diseñados, para estabilizar los dímeros V_H-V_H, V_L-V_L, ó V_H-V_L (Reiter y colaboradores (1994) *Protein Eng.* 7:697-704) o mediante la remodelación de la interfase entre los dominios variables para mejorar el "ajuste", y por lo tanto, la estabilidad de la interacción (Ridgeway y colaboradores (1996) *Protein Eng.* 7:617-621; Zhu y colaboradores (1997) *Protein Science* 6:781-788). Se pueden emplear otras técnicas para unir o estabilizar los dominios variables de inmunoglobulinas, y en particular los dominios V_H de anticuerpos, como sea apropiado.

Caracterización de Ligandos

El enlace de un ligando (por ejemplo, monómero de dAb, ligando específico doble) con sus antígenos o epítopos específicos, se puede probar mediante métodos que sean familiares para los expertos en este campo, e incluyen ELISA. En una modalidad preferida de la invención, se prueba el enlace utilizando el ELISA de fago monoclonal. El ELISA de fago se puede llevar a cabo de acuerdo con cualquier procedimiento adecuado: un protocolo de ejemplo se estipula en seguida.

Se pueden rastrear poblaciones de fagos producidos en cada ronda de selección para determinar el enlace mediante ELISA con el antígeno o epítopo seleccionado, con el fin de identificar los anticuerpos de fagos "policlonales". Entonces se pueden rastrear los fagos de las colonias bacterianas infectadas individuales a partir de estas poblaciones mediante ELISA, para identificar los anticuerpos de fagos "monoclonales". También es deseable rastrear los fragmentos de anticuerpos solubles para determinar el enlace con el antígeno o epítopo, y esto también se puede emprender mediante ELISA, utilizando reactivos, por ejemplo, contra una marca C- ó N-terminal (véanse, por ejemplo, Winter y colaboradores, (1994) *Ann. Rev. Immunology* 12, 433-55, y las referencias citadas en el mismo).

La diversidad de los anticuerpos monoclonales de fagos seleccionados también se puede evaluar mediante electroforesis en gel de los productos de reacción en cadena de la polimerasa (Marks y colaboradores, 1991, *supra*; Nissim y colaboradores, 1994, *supra*), sondeo (Tomlinson y colaboradores (1992) *J. Mol. Biol.* 227, 776), o

mediante la secuenciación del ADN del vector.

Estructura de los Ligandos

En el caso de que se seleccionen los dominios variables de inmunoglobulina a partir de los repertorios de genes-V, por ejemplo, utilizando la tecnología de exhibición de fagos como se describe en la presente, entonces estos dominios variables comprenden una región de estructura universal, de tal manera que pueden ser reconocidos por un ligando genérico específico, como se define en la presente. El uso de las estructuras universales, los ligandos genéricos, y similares, se describe en la Publicación Internacional Número WO99/20749.

Cuando se utilizan repertorios de genes-V, la variación en la secuencia del polipéptido de preferencia se localiza dentro de los ciclos estructurales de los dominios variables. Las secuencias de polipéptido de cualquier dominio variable se pueden alterar mediante mezcla del ADN ó mediante mutación, con el objeto de mejorar la interacción de cada dominio variable con su par complementario. La mezcla de ADN se conoce en la materia, y es enseñada, por ejemplo, por Stemmer, 1994, *Nature* 370:389-391, y en la Patente de los Estados Unidos de Norteamérica Número 6,297,053, ambos de los cuales se incorporan a la presente como referencia. Otros métodos de mutagénesis son bien conocidos por los expertos en este campo.

En general, se pueden construir y manipular moléculas de ácidos nucleicos y construcciones de vectores requeridos para la

selección, preparación, y formateo de ligandos, como se estipula en los manuales de laboratorio convencionales, tales como Sambrook y colaboradores (1989) *Molecular Cloning: A Laboratory Manual*, Cold Spring Harbor, EUA.

La manipulación de los ácidos nucleicos útiles en la presente invención típicamente se lleva a cabo en vectores recombinantes. Como se utiliza en la presente, vector se refiere a un elemento separado que se utiliza para introducir ADN heterólogo en las células para la expresión y/o réplica de las mismas. Los métodos mediante los cuales se seleccionan y se construyen, y subsiguientemente se utilizan estos vectores, son bien conocidos por un experto ordinario en este campo. Numerosos vectores están públicamente disponibles, incluyendo plásmidos bacterianos, bacteriófagos, cromosomas artificiales, y vectores episomales. Estos vectores se pueden utilizar para simple clonación y mutagénesis; de una manera alternativa, se emplea el vector de expresión genética. Un vector útil de acuerdo con la invención se puede seleccionar para acomodar una secuencia de codificación de polipéptido de un tamaño deseado, típicamente de 0.25 kilobases (kb) a 40 kilobases o más de longitud. Una célula hospedera adecuada se transforma con el vector después de las manipulaciones de clonación *in vitro*. Cada vector contiene diferentes componentes funcionales, los cuales generalmente incluyen un sitio de clonación (o "polienlazador"), un origen de réplica, y cuando menos un gen marcador seleccionable. Si un vector dado es un vector de expresión, posee adicionalmente uno

o más de los siguientes: un elemento potenciador, secuencias promotoras, de terminación de transcripción, y de señales, cada una colocada en la vecindad del sitio de clonación, de tal manera que se enlazan operativamente con el gen que codifica un ligando de acuerdo con la invención.

Tanto los vectores de clonación como de expresión contienen en general secuencias de ácidos nucleicos que hacen posible que el vector se replique en una o más células hospederas seleccionadas. Típicamente, en los vectores de clonación, esta secuencia es una que hace posible que el vector se replique independientemente del ADN cromosómico del huésped, e incluye orígenes de réplica o secuencias que se replican de una manera autónoma. Estas secuencias son bien conocidas para una variedad de bacterias, levadura, y virus. El origen de réplica del plásmido pBR322 es adecuado para la mayoría de las bacterias gram-negativas, el origen del plásmido de 2 micras es adecuado para la levadura, y diferentes orígenes virales (por ejemplo, SV 40, adenovirus) son útiles para los vectores de clonación en las células de mamífero. En términos generales, no se necesita el origen de réplica para los vectores de expresión de mamífero, a menos que éstos se utilicen en células de mamífero capaces de replicar altos niveles de ADN, tales como células COS.

De una manera conveniente, un vector de clonación o de expresión puede contener un gen de selección, también referido como un marcador seleccionable. Este gen codifica una proteína

necesaria para la sobrevivencia o el crecimiento de las células hospederas transformadas cultivadas en un medio de cultivo selectivo. Por consiguiente, las células hospederas no transformadas con el vector que contenga el gen de selección no sobrevivirán en el medio de cultivo. Los genes de selección típicos codifican proteínas que confieren resistencia a los antibióticos y a otras toxinas, por ejemplo, ampicilina, neomicina, metotrexato, o tetraciclina, deficiencias auxotróficas de complemento, o suministran los nutrientes críticos no disponibles en el medio de cultivo.

Debido a que la réplica de los vectores que codifican un ligando de acuerdo con la presente invención se lleva a cabo de una manera más conveniente en *E. coli*, es útil un marcador seleccionable de *E. coli*, por ejemplo, el gen de β-lactamasa que confiere resistencia al antibiótico ampicilina. Éstos se pueden obtener a partir de plásmidos de *E. coli*, tales como pBR322, o un plásmido pUC, tal como pUC18 ó pUC19.

Los vectores de expresión usualmente contienen un promotor que es reconocido por el organismo huésped, y se enlaza operativamente con la secuencia de codificación de interés. Este promotor puede ser inducible o constitutivo. El término "operativamente enlazado" se refiere a una yuxtaposición en donde los componentes descritos están en una relación que les permite funcionar de su manera pretendida. Una secuencia de control "operativamente enlazada" con una secuencia de codificación, se liga de tal manera que se logra la expresión de la secuencia de

codificación bajo condiciones compatibles con las secuencias de control.

Los promotores adecuados para utilizarse con huéspedes procarióticos incluyen, por ejemplo, los sistemas promotores de β-lactamasa y de lactosa, fosfatasa alcalina, el sistema promotor de triptófano (trp), y los promotores híbridos, tales como el promotor tac. Los promotores para utilizarse en los sistemas bacterianos también contendrán en general una secuencia de Shine-Delgarno operativamente enlazada con la secuencia de codificación.

Los vectores preferidos son los vectores de expresión que hacen posible la expresión de una secuencia de nucleótidos correspondiente a un miembro de la biblioteca del polipéptido. Por consiguiente, la selección con el primero y/o el segundo antígeno o epítopo, se puede llevar a cabo mediante una propagación y expresión separadas de un solo clon que exprese al miembro de la biblioteca del polipéptido, o mediante la utilización de cualquier sistema de exhibición de selección. Como se describe anteriormente, el sistema de exhibición de selección preferido es la exhibición de bacteriófagos. Por lo tanto, se pueden utilizar vectores de fagos o fagémidos, por ejemplo, pIT1 ó pIT2. Las secuencias líder útiles en la invención incluyen pelB, stII, ompA, phoA, bla, y pelA. Un ejemplo son los vectores de fagémidos que tienen un origen de réplica de *E. coli* (para la réplica de doble cadena), y también un origen de réplica del fago (para la producción del ADN de una sola cadena). La manipulación y la expresión de estos vectores son bien conocidas en

la materia (Hoogenboom y Winter (1992) *supra*; Nissim y colaboradores (1994) *supra*). Dicho de una manera breve, el vector contiene un gen de β-lactamasa para conferir selectividad al fagémido, y un promotor lac corriente arriba de un casete de expresión que consiste (N- a C-terminal) en una secuencia líder de pelB (que dirige al polipéptido expresado hasta el espacio periplásmico), un sitio de clonación múltiple (para la clonación de la versión de nucleótidos del miembro de la biblioteca), opcionalmente una o más marcas de péptidos (para la detección), opcionalmente uno o más codones de paro TAG, y la proteína del fago pIII. Por consiguiente, utilizando diferentes cepas supresores y no supresoras de *E. coli*, y con la adición de glucosa, tio-β-D-galactosida de isopropilo (IPTG), o de un fago auxiliar, tal como VCS M13,el vector puede replicarse como un plásmido sin expresión, puede producir grandes cantidades del miembro de la biblioteca del polipéptido solamente, o bien puede producir fagos, algunos de los cuales contienen cuando menos una copia de la fusión del polipéptido-pIII sobre su superficie.

La construcción de vectores que codifican ligandos de acuerdo con la invención emplea técnicas de ligamiento convencionales. Los vectores aislados o los fragmentos de ADN se disocian, se hacen a la medida, y se vuelven a ligar en la forma deseada para generar el vector requerido. Si se desea, se puede llevar a cabo un análisis para confirmar que estén presentes las secuencias correctas en el vector construido, de una forma conocida.

Los métodos adecuados para construir vectores de expresión, para la preparación de transcripciones *in vitro*, para la producción de ADN en las células hospederas, y para llevar a cabo los análisis con el fin de evaluar la expresión y la función, son conocidos por los expertos en este campo. La presencia de una secuencia genética en una muestra se detecta, o su amplificación y/o expresión se cuantifica, mediante métodos convencionales, tales como análisis Southern o Northern, Western blot, manchado de puntos de ADN, ARN o proteína, hibridación *in situ*, inmunocitoquímica, o análisis de secuencias de moléculas de ácidos nucleicos o de proteínas. Los expertos en la materia preverán fácilmente la manera en que se pueden modificar estos métodos, si se desea.

Esqueletos

Los esqueletos se pueden basar en moléculas de inmunoglobulina, o pueden ser de un origen que no sea inmunoglobulina, como se estipula anteriormente. Los esqueletos de inmunoglobulina preferidos, como se definen en la presente, incluyen cualquiera o más de aquéllos seleccionados a partir de los siguientes: una molécula de inmunoglobulina que comprende cuando menos: (i) el dominio CL (subclase kappa o lambda) de un anticuerpo; o (ii) el dominio CH1 de una cadena pesada de anticuerpo; una molécula de inmunoglobulina que comprende los dominios CH1 y CH2 de una cadena pesada de anticuerpo; una molécula de inmunoglobulina que comprende los dominios CH1, CH2, y CH3 de una cadena pesada de anticuerpo; o cualquiera del

subconjunto (ii) en conjunto con el dominio CL (subclase kappa o lambda) de un anticuerpo. También se puede incluir un dominio de región de articulación. Estas combinaciones de dominios, por ejemplo, pueden imitar a los anticuerpos naturales, tales como IgG o IgM, o los fragmentos de los mismos, tales como las moléculas Fv, scFv, Fab, ó $F(ab')_2$. Los expertos en este campo estarán conscientes de que esta lista no pretende ser exhaustiva.

Andamiajes de Proteínas

Cada dominio de enlace de epítopo comprende un andamiaje de proteína y una o más regiones determinantes de complementariedad que están involucradas en la interacción específica del dominio con uno o más epitopos. De una manera conveniente, un dominio de enlace de epítopo de acuerdo con la presente invención comprende tres regiones determinantes de complementariedad. Los andamiajes de proteína adecuados incluyen cualquier de aquéllos seleccionados a partir del grupo que consiste en los siguientes: aquéllos basados en dominios de inmunoglobulina, aquéllos basados en fibronectina, aquéllos basados en aficuerpos, aquéllos basados en CTLA4, aquéllos basados en chaperones, tales como GroEL, aquéllos basados en lipocalina, y aquéllos basados en los receptores de Fc bacterianos SpA y SpD. Los expertos en la materia apreciarán que esta lista no pretende ser exhaustiva.

Andamiajes para Utilizarse en la Construcción de Ligandos

Selección de la Conformación de la Cadena Principal

Los miembros de la súper-familia de inmunoglobulina

comparten todos un pliegue similar para su cadena de polipéptido. Por ejemplo, aunque los anticuerpos son altamente diversos en términos de su secuencia primaria, la comparación de las secuencias y estructuras cristalográficas ha revelado que, contrariamente a la expectativa, cinco de los seis ciclos de enlace de antígeno de los anticuerpos (H1, H2, L1, L2, L3) adoptan un número limitado de conformaciones de la cadena principal, o estructuras canónicas (Chothia y Lesk (1987) *J. Mol. Biol,* 196:901; Chothia y colaboradores, (1989) *Nature*, 342:877). El análisis de las longitudes de los ciclos y los residuos clave ha hecho posible, por consiguiente, hacer la predicción de las conformaciones de la cadena principal de H1, H2, L1, L2, y L3 que se encuentran en la mayoría de los anticuerpos humanos (Chothia y colaboradores (1992) *J. Mol. Biol,* 227:799; Tomlinson y colaboradores (1995) *EMBO J,* 14:4628; Williams y colaboradores (1996) *J. Mol. Biol.*, 264:220). Aunque la región H3 es mucho más diversa en términos de secuencia, longitud, y estructura (debido al uso de los segmentos D), también forma un número limitado de conformaciones de la cadena principal para las longitudes de ciclo cortas, que dependen de la longitud y de la presencia de residuos particulares, o de tipos de residuos, en las posiciones clave en el ciclo y en la estructura del anticuerpo (Martin y colaboradores, (1996) *J. Mol. Biol,* 263: 800; Shirai y colaboradores, (1996) *FEBS Letters*, 399:1).

Se pueden diseñar bibliotecas de ligandos y/o dominios en donde se hayan elegido ciertas longitudes de ciclo y residuos clave,

para asegurar que se conozca la conformación de la cadena principal de los miembros. De una manera conveniente, éstas son conformaciones reales de las moléculas de la súper-familia de inmunoglobulina que se encuentran en la naturaleza, para minimizar las oportunidades de que no sean funcionales, como se discute en lo anterior. Los segmentos del gen de la línea germinal V sirven como una estructura básica adecuada para construir las bibliotecas de anticuerpos o de receptores de células-T; también son útiles otras secuencias. Se pueden presentar variaciones a una baja frecuencia, de tal manera que un pequeño número de miembros funcionales puede poseer una conformación de la cadena principal alterada, que no afecta a su función.

La teoría de la estructura canónica también es útil para evaluar el número de diferentes conformaciones de la cadena principal codificadas por los ligandos, para predecir la conformación de la cadena principal basándose en las secuencias de los ligados, y para elegir los residuos para la diversificación que no afecten a la estructura canónica. Se sabe que, en el dominio V_κ, el ciclo L1 puede adoptar una de cuatro estructuras canónicas, el ciclo L2 tiene una sola estructura canónica, y que el 90 por ciento de los dominios V_κ humanos adoptan una de cuatro o cinco estructuras canónicas para el ciclo L3 (Tomlinson y colaboradores (1995) *supra*); por consiguiente, en el dominio V_κ solamente, se pueden combinar diferentes estructuras canónicas para crear un rango de diferentes conformaciones de la cadena principal. Dado que el dominio V_λ

codifica un rango diferente de estructuras canónicas para los ciclos L1,L2, y L3, y que los dominios V_K y V_λ pueden emparejarse con cualquier dominio V_H que pueda codificar varias estructuras canónicas para los ciclos H1 y H2, el número de combinaciones de estructuras canónicas observado para estos cinco ciclos es muy grande. Esto implica que puede ser esencial la generación de diversidad en la conformación de la cadena principal para la producción de un amplio rango de especificidades de enlace. Sin embargo, mediante la construcción de una biblioteca de anticuerpos basada en una sola conformación de la cadena principal conocida, se ha encontrado que, contrariamente a la expectativa, no se requiere de diversidad en la conformación de la cadena principal para generar suficiente diversidad para dirigirse sustancialmente a todos los antígenos. Todavía de una manera más sorprendente, la conformación individual de la cadena principal no necesita ser una estructura en consenso - se puede utilizar una sola conformación que se presente naturalmente como la base para toda la biblioteca. Por consiguiente, en un aspecto preferido, los ligandos específicos dobles de la invención poseen una sola conformación de la cadena principal conocida.

La única conformación de la cadena principal que se selecciona, de preferencia es un lugar común entre las moléculas del tipo de la súper-familia de inmunoglobulina en cuestión. Una conformación es un lugar común cuando se observa que un número significativo de moléculas que se presentan naturalmente la adoptan.

De conformidad con lo anterior, en un aspecto preferido de la invención, la presentación natural de las diferentes conformaciones de la cadena principal para cada ciclo de enlace de un dominio de inmunoglobulina se considera por separado, y luego se selecciona un dominio variable que se presente naturalmente, el cual posea la combinación deseada de conformaciones de la cadena principal para los diferentes ciclos. Si no hay ninguno disponible, se puede elegir al equivalente más cercano. Es preferible que la combinación deseada de conformaciones de la cadena principal para los diferentes ciclos sea creada mediante la selección de los segmentos genéticos de la línea germinal que codifiquen las conformaciones de la cadena principal deseadas. Es más preferible que los segmentos genéticos de la línea germinal seleccionados se expresen con frecuencia en la naturaleza, y es muy preferible que sean los que se expresen con más frecuencia de todos los segmentos genéticos de la línea germinal naturales.

En el diseño de ligandos (por ejemplo, dAbs) o de bibliotecas de los mismos, se puede considerar por separado la incidencia de las diferentes conformaciones de la cadena principal para cada uno de los seis ciclos de enlace de antígeno. Para H1, H2, L1, L2, y L3, se selecciona una conformación dada que es adoptada entre el 20 por ciento y el 100 por ciento de los ciclos de enlace de antígeno de las moléculas que se presentan naturalmente. Típicamente, su incidencia observada es mayor del 35 por ciento (es decir, entre el 35 por ciento y el 100 por ciento), e idealmente, mayor

del 50 por ciento, o todavía mayor del 65 por ciento. Debido a que la gran mayoría de ciclos H3 no tienen estructuras canónicas, es preferible seleccionar una conformación de la cadena principal que sea un lugar común entre estos ciclos, que sí exhiben estructuras canónicas. Para cada uno de los ciclos, por consiguiente, se selecciona la conformación que se observe con más frecuencia en el repertorio natural. En los anticuerpos humanos, las estructuras canónicas más populares (CS) para cada ciclo son como sigue: HI - CS 1 (79 por ciento del repertorio expresado), H2 - CS 3 (46 por ciento), L1 - CS 2 de Vκ (39 por ciento), L2 - CS 1 (100 por ciento), L3 - CS 1 de V_κ (36 por ciento) (el cálculo asume una proporción de κ:λ de 70:30, Hood y colaboradores (1967) *Cold Spring Harbor Symp. Quant. Biol,* 48:133). Para los ciclos H3 que tienen estructuras canónicas, una longitud de la CDR3 (Kabat y colaboradores (1991) *Sequences of proteins of immunological interest*, Departamento de Salud y Servicios Humanos de los Estados Unidos) de siete residuos con un puente de sal desde el residuo 94 hasta el residuo 101, parece ser la más común. Hay cuando menos 16 secuencias de anticuerpos humanos en la biblioteca de datos EMBL con la longitud de H3 requerida y residuos clave para formar esta conformación, y cuando menos dos estructuras cristalográficas en el banco de datos de proteínas que se pueden utilizar como una base para la modelación de los anticuerpos (2cgr y 1tet). Los segmentos genéticos de la línea germinal más frecuentemente expresados en esta combinación de estructuras canónicas son el segmento V_H 3-23

8DP-47), el segmento J_H JH4b, el segmento V_K O2/O12 (DPK9), y el segmento J_K J_K1. Los segmentos V_H DP45 y DP38 también son adecuados. Estos segmentos, por consiguiente, se pueden utilizar en combinación como una base para construir una biblioteca con la conformación de la cadena principal individual deseada.

De una manera alternativa, en lugar deseleccionar la conformación de la cadena principal individual basándose en la presentación natural de las diferentes conformaciones de la cadena principal para cada uno de los ciclos de enlace en aislamiento, se utiliza la presentación natural de las combinaciones de conformaciones de la cadena principal como la base para elegir la conformación de la cadena principal individual. En el caso de los anticuerpos, por ejemplo, se puede determinar la presentación natural de combinaciones de estructuras canónicas para cualesquiera dos, tres, cuatro, cinco, o los seis ciclos de enlace de antígeno. Aquí, es preferible que la conformación seleccionada sea un lugar común en los anticuerpos que se presentan naturalmente, y más preferiblemente que se observe con más frecuencia en el repertorio natural. Por lo tanto, en los anticuerpos humanos, por ejemplo, cuando se consideran combinaciones naturales de los cinco ciclos de enlace de antígeno, H1, H2, L1, L2, y L3, se determina la combinación más frecuente de estructuras canónicas, y luego se combinan con la conformación más popular para el ciclo H3, como una base para seleccionar la conformación de la cadena principal individual.

Diversificación de la Secuencia Canónica

Habiendo seleccionado varias conformaciones de la cadena principal conocidas, o de preferencia una sola conformación de la cadena principal conocida, se pueden construir ligandos (por ejemplo, dAbs) o bibliotecas para utilizar en la invención, variando el sitio de enlace de la molécula, con el objeto de generar un repertorio con diversidad estructural y/o funcional. Esto significa que se generan variantes, de tal manera que poseen suficiente diversidad en su estructura y/o en su función, de tal manera que son capaces de proporcionar un rango de actividades.

La diversidad deseada típicamente se genera variando la molécula seleccionada en una o más posiciones. Las posiciones que se vayan a cambiar se pueden seleccionar aleatoriamente, o se seleccionan de una manera preferible. Entonces se puede lograr la variación ya sea mediante selección aleatoria, durante la cual el aminoácido residente es reemplazo por cualquier aminoácido o análogo del mismo, natural o sintético, produciendo un número muy grande de variantes, o bien mediante el reemplazo del aminoácido residente con uno o más de un subconjunto definido de aminoácidos, produciendo un número de variantes más limitado.

Se han reportado diferentes métodos para introducir esta diversidad. Se pueden utilizar reacción en cadena de la polimerasa susceptible a error (Hawkins y colaboradores (1992) *J. Mol. Biol*, 226:889), mutagénesis química (Deng y colaboradores, (1994) *J. Biol. Chem.*, 269:9533), o cepas mutadoras bacterianas (Low y

colaboradores (1996) *J. Mol. Biol.*, 260:359), para introducir mutaciones aleatorias en los genes que codifiquen la molécula. Los métodos para mutar las posiciones seleccionadas también son bien conocidos en este campo, e incluyen el uso de oligonucleótidos mal emparejados o de oligonucleótidos degenerados, con o sin el uso de la reacción en cadena de la polimerasa. Por ejemplo, se han creado varias bibliotecas de anticuerpos sintéticos mediante la dirección de las mutaciones hacia los ciclos de enlace de antígeno. La región H3 de un Fab de enlace de toxoide de tétanos humano se ha seleccionado aleatoriamente para crear un rango de nuevas especificidades de enlace (Barbas y colaboradores (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 89:4457). Las regiones H3 y L3 aleatorias o semi-aleatorias se han adjuntado a los segmentos del gen de la línea germinal V para producir bibliotecas grandes con regiones de estructura no mutadas (Hoogenboom y Winter (1992) *J. Mol. Biol*, 227:381; Barbas y colaboradores (1992) *Proc. Natl. Acad. Sci.* EUA, 89:4457; Nissim y colaboradores (1994) *EMBO J*, 13:692; Griffiths y colaboradores (1994) *EMBO J*, 13:3245; De Kruif y colaboradores (1995) *J. Mol. Biol*, 248:97). Esta diversificación se ha extendido para incluir algunos o todos los otros sitios de enlace de antígeno (Crameri y colaboradores (1996) *Nature Med.*, 2:100; Riechmann y colaboradores (1995) *Bio/Technology*, 13:475; Morphosys, Publicación Internacional Número WO97/08320, *supra*).

Debido a que la selección aleatoria de ciclos tiene el potencial para crear aproximadamente más de 10^{15} estructuras para

H3 solamente, y similarmente un gran número de variantes para los otros cinco ciclos, no es factible, empleando la tecnología de transformación actual, o inclusive empleando sistemas sin células, producir una biblioteca que represente todas las posibles combinaciones. Por ejemplo, en una de las bibliotecas más grandes construidas hasta la fecha, se generaron $6x10^{10}$ diferentes anticuerpos, lo cual es solamente una fracción de la diversidad potencial para una biblioteca de este diseño (Griffiths y colaboradores (1994), *supra*).

De una manera preferible, solamente se diversifican los residuos que estén directamente involucrados en la creación o en la modificación de la función deseada de la molécula. Para muchas moléculas, la función será enlazarse con un objetivo, y por consiguiente, la diversidad se debe concentrar en el sitio de enlace del objetivo, mientras que se eviten los residuos cambiantes que sean cruciales para el empaque global de la molécula, o para mantener la conformación de la cadena principal seleccionada.

Diversificación de la Secuencia Canónica como se Aplica a los Dominios de Anticuerpos.

En el caso de ligandos basados en anticuerpos (por ejemplo, dAbs), el sitio de enlace para el objetivo es con más frecuencia el sitio de enlace de antígeno. Por consiguiente, de preferencia solamente se varían los residuos en el sitio de enlace de antígeno. Estos residuos son extremadamente diversos en el repertorio de anticuerpos humanos, y se sabe que hacen contactos

en los complejos de anticuerpo/antígeno de alta resolución. Por ejemplo, en L2, se sabe que las posiciones 50 y 53 son diversas en los anticuerpos que se presentan naturalmente, y se observa que hacen contacto con el antígeno. En contraste, el planteamiento convencional habría sido diversificar todos los residuos en la región determinante de complementariedad correspondiente (CDR1), como es definido por Kabat y colaboradores (1991, *supra*), algunos siete residuos, comparándose con los dos diversificados en la biblioteca para utilizarse de acuerdo con la invención. Esto representa una mejora significativa en términos de la diversidad funcional requerida para crear un rango de especificidades de enlace de antígeno.

En la naturaleza, la diversidad de anticuerpos es el resultado de dos procesos: recombinación somática de los segmentos genéticos de la línea germinal V, D, y J, para crear un repertorio primario puro (la denominada como diversidad de la línea germinal y de unión), e híper-mutación somática de los genes V reconfigurados resultantes. El análisis de las secuencias de anticuerpos humanos ha demostrado que la diversidad en el repertorio primario se enfoca en el centro del sitio de enlace de antigeno, mientras que la híper-mutación somática extiende la diversidad hasta regiones en la periferia del sitio de enlace de antígeno, que están altamente conservadas en el repertorio primario (véase Tomlinson y colaboradores, (1996) *J. Mol. Biol.*, 256:813). Esta complementariedad probablemente ha evolucionado como una estrategia eficiente para buscar espacio de secuencia, y, aunque

aparentemente es única para los anticuerpos, se puede aplicar fácilmente a otros repertorios de polipéptidos. Los residuos que se varían son un subconjunto de aquéllos que forman el sitio de enlace para el objetivo. Diferentes subconjuntos (incluyendo traslapados) de residuos en el sitio de enlace del objetivo, se diversifican en diferentes etapas durante la selección, si se desea.

En el caso de un repertorio de anticuerpos, se puede crear un repertorio "puro" inicial, en donde algunos, pero no todos, los residuos en el sitio de enlace de antígeno estén diversificados. Como se utiliza en la presente en este contexto, el término "puros" se refiere a las moléculas de anticuerpo que no tienen un objetivo previamente determinado. Estas moléculas se parecen a aquéllas que son codificadas por los genes de inmunoglobulina de un individuo que no se ha sometido a diversificación inmune, como es el caso con los individuos fetales y recién nacidos, cuyos sistemas inmunes todavía no han sido agredidos por una amplia variedad de estímulos antigénicos. Entonces se selecciona este repertorio contra un rango de antígenos o epítopos. Si se requiere, se puede introducir entonces diversidad adicional fuera de la región diversificada en el repertorio inicial. Este repertorio maduro se puede seleccionar para una función, especificidad, o afinidad modificadas.

Los repertorios puros de dominios de enlace para la construcción de ligandos en donde se varían algunos o todos los residuos en el sitio de enlace de antígeno son conocidos en este campo. (Véanse las Publicaciones Internacionales Números WO

2004/058821, WO 2004/003019, y WO 03/002609). La biblioteca "primaria" imita el repertorio primario natural, con la diversidad restringida a los residuos en el centro del sitio de enlace de antígeno que son diversos en los segmentos del gen V de la línea germinal (diversidad de la línea germinal), o se diversifican durante el proceso de recombinación (diversidad de unión). Estos residuos que se diversifican incluyen, pero no se limitan a, H50, H52, H52a, H53, H55, H56, H58, H95, H96, H97, H98, L50, L53, L91, L92, L93, L94 y L96. En la biblioteca "somática", la diversidad está restringida a los residuos que se diversifican durante el proceso de recombinación (diversidad de unión), o que están altamente mutados somáticamente. Estos residuos que se diversifican incluyen, pero no se limitan a: H31, H33, H35, H95, H96, H97, H98, L30, L31, L32, L34 y L96. Se sabe que todos los residuos enlistados anteriormente como adecuados para la diversificación en estas bibliotecas hacen contactos en uno o más complejos de anticuerpo-antígeno. Debido a que en ambas bibliotecas no todos los residuos del sitio de enlace de antígeno se varían, se incorpora diversidad adicional durante la selección variando los residuos restantes, si se desea hacerlo de esta manera. Será evidente para un experto en la materia, que se puede utilizar cualquier subconjunto de cualquiera de estos residuos (o residuos adicionales que comprendan el sitio de enlace de antígeno) para la diversificación inicial y/o subsiguiente del sitio de enlace de antígeno.

En la construcción de las bibliotecas para utilizarse en la

invención, la diversificación de las posiciones seleccionadas típicamente se logra al nivel del ácido nucleico, alterando la secuencia de codificación que especifique la secuencia del polipéptido, de tal manera que se pueda incorporar un número de posibles aminoácidos (los 20 o un subconjunto de los mismos) en esa posición. Utilizando la nomenclatura de IUPAC, el codón más versátil es NNK, que codifica todos los aminoácidos, así como el codón de paro TAG. El codón NNK de preferencia se utiliza con el objeto de introducir la diversidad requerida. También son útiles otros codones que logren los mismos fines, incluyendo el codón NNN, que conduce a la producción de los codones de paro adicionales TGA y TAA.

Una característica de la diversidad de cadena lateral en el sitio de enlace de antígeno de los anticuerpos humanos es una inclinación pronunciada que favorece a ciertos residuos de aminoácidos. Si se suma la composición de aminoácidos de las 10 posiciones más diversas en cada una de las regiones V_H, V_K, y V_λ, más del 76 por ciento de la diversidad de cadena lateral viene desde solamente siete residuos diferentes, siendo éstos, serina (24 por ciento), tirosina (14 por ciento), asparagina (11 por ciento), glicina (9 por ciento), alanina (7 por ciento), aspartato (6 por ciento), y treonina (6 por ciento). Esta inclinación hacia los residuos hidrofílicos y hacia los residuos pequeños que pueden proporcionar flexibilidad de la cadena principal, refleja la evolución de las superficies que están predispuestas al enlace con un amplio rango

de antígenos o epítopos, y puede ayudar a explicar la promiscuidad requerida de los anticuerpos en el repertorio primario.

Debido a que es preferible imitar esta distribución de aminoácidos, la distribución de aminoácidos en las posiciones que se vayan a variar de preferencia imita a la que se ve en el sitio de enlace de antígeno de los anticuerpos. Esta inclinación en la sustitución de aminoácidos que permite la selección de ciertos polipéptidos (no solamente polipéptidos de anticuerpos) contra un rango de antígenos objetivo, se aplica fácilmente a cualquier repertorio de polipéptidos Existen diferentes métodos para variar la inclinación de la distribución de aminoácidos en la posición (incluyendo el uso de mutagénesis de tri-nucleótidos, véase la Publicación Internacional Número WO97/08320), de los cuales el método preferido, debido a la facilidad de síntesis, es el uso de codones degenerados convencionales. Mediante la comparación del perfil de aminoácidos codificado por todas las combinaciones de codones degenerados (con degeneración individual, doble, triple, y cuádruple en proporciones iguales en cada posición) con el uso de aminoácidos naturales, es posible calcular el codón más representativo. Los codones (AGT)(AGC)T, (AGT)(AGC)C, y (AGT)(AGC)(CT) - es decir, DVT, DVC, y DVY, respectivamente, utilizando la nomenclatura IUPAC - son aquéllos que están más cercanos al perfil de aminoácidos deseado. codifican el 22 por ciento de serina y el 11 por ciento de tirosina, asparagina, glicina, alanina, aspartato, treonina, y cisteína. Por consiguiente, de una manera

preferible, las bibliotecas se construyen utilizando cualquiera de los codones DVT, DVC, ó DVY en cada una de las posiciones diversificadas.

Composiciones y Usos Terapéuticos y de Diagnóstico.

La invención proporciona composiciones que comprenden un ligando de la invención (por ejemplo, ligando específico doble, ligando multiespecífico, monómero de dAb), y un vehículo, diluyente, o excipiente farmacéuticamente aceptable, y métodos terapéuticos y de diagnóstico que emplean los ligando o las composiciones de la invención. Los ligandos (por ejemplo, ligandos específicos dobles, ligandos multiespecíficos, monómeros de dAb (de acuerdo con el método de la presente invención, se pueden emplear en aplicaciones terapéuticas y profilácticas *in vivo*, en aplicaciones de diagnóstico *in vivo*, y similares.

Los usos terapéuticos y profilácticos de los ligandos (por ejemplo, ligandos multiespecíficos, ligandos específicos dobles, monómeros de dAb) de la invención, involucran la administración de los ligandos de acuerdo con la invención a un mamífero receptor, tal como un ser humano. Los ligandos específicos dobles y multiespecíficos (por ejemplo, formatos de anticuerpos específicos dobles) se enlazan con el antígeno multimérico con una gran avidez. Los ligandos específicos dobles o multiespecíficos pueden permitir la reticulación de dos antígenos, por ejemplo, en el reclutamiento de las células-T citotóxicas para mediar la aniquilación de las líneas celulares tumorales.

Se prefieren los ligandos sustancialmente puros, por ejemplo monómeros de dAb, de una homogeneidad de cuando menos el 90 al 95 por ciento, para administrarse a un mamífero, y se prefiere más una homogeneidad del 98 al 99 por ciento o más para usos farmacéuticos, en especial cuando el mamífero es un ser humano. Una vez purificados, parcialmente o hasta la homogeneidad, como se desee, los ligandos se pueden utilizar diagnósticamente o terapéuticamente (incluyendo extracorpóreamente), o para desarrollar y llevar a cabo procedimientos de ensayo, teñidos inmunofluorescentes y similares (Lefkovite y Pernis, (1979 y 1981), Immunological Methods, Volúmenes I y II, Academic Press, NY).

Por ejemplo, los ligandos (por ejemplo, monómeros de dAb) de la presente invención típicamente encontrarán uso en la prevención, supresión, o el tratamiento de inflamación o de estados inflamatorios, incluyendo enfermedades inflamatorias agudas y/o enfermedades inflamatorias crónicas. Los ligandos (por ejemplo, monómeros de dAb) de la presente invención también se pueden administrar para inhibir los procesos biológicos que son inducidos por el enlace de IL-1 (por ejemplo, IL-1α y/o IL-1β) con el IL-1R1.

En la presente solicitud, el término "prevención" involucra la administración de la composición protectora antes de la inducción de la enfermedad. "Supresión" se refiere a la administración de la composición después de un evento inductivo, pero antes de la aparición clínica de la enfermedad. "Tratamiento" involucra la administración de la composición protectora después de que llegan a

manifestarse los síntomas de la enfermedad.

Los ligandos de la invención, incluyendo los monómeros de dAb, se pueden administrar para prevenir, suprimir, o tratar una enfermedad inflamatoria crónica, hipersensibilidad alérgica, cáncer, infección bacteriana o viral, trastornos autoinmunes (los cuales incluyen, pero no se limitan a, diabetes tipo I, asma, esclerosis múltiple, lupus eritematoso sistémico, enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), miastenia gravis, y síndrome de Behcet), soriasis, endometriosis, y adhesiones abdominales (por ejemplo, cirugía post-abdominal).

Los ligandos de la invención, incluyendo los monómeros de dAb, se pueden administrar para prevenir, suprimir, o tratar inflamación pulmonar, enfermedad respiratoria obstructiva crónica (por ejemplo, bronquitis crónica, bronquitis obstructiva crónica, enfisema), asma (por ejemplo, asma resistente a esteroides), neumonía (por ejemplo, neumonía bacteriana, tal como neumonía estafilocócica), neumonitis por hipersensibilidad, infiltración pulmonar con eosinofilia, enfermedad pulmonar ambiental, bronquiectasis, fibrosis quística, enfermedad pulmonar intersticial, hipertensión pulmonar primaria, tromboembolia pulmonar, trastornos de la pleura, trastornos del mediastino, trastornos del diafragma, hipoventilación, hiperventilación, apnea del sueño, síndrome de insuficiencia respiratoria aguda, mesotelioma, sarcoma, rechazo de injerto, enfermedad del injerto contra el huésped, cáncer pulmonar, rinitis alérgica, alergia, asbestosis, aspergilomas, aspergilosis,

bronquitis crónica, enfisema, neumonía eosinofílica, fibrosis pulmonar idiopática, enfermedad neumocócica invasiva (IPD), influenza, micobacteria no tuberculosa, efusión pleural, neumoconiosis, neumocitosis, actinomicosis pulmonar, proteinosis alveolar pulmonar, ántrax pulmonar, edema pulmonar, émbolo pulmonar, inflamación pulmonar, histiocitosis pulmonar X (granuloma eosinofílico), hipertensión pulmonar, nocardiosis pulmonar, tuberculosis pulmonar, enfermedad veno-oclusiva pulmonar, enfermedad pulmonar reumatoide, sarcoidosis, granulomatosis de Wegener, y carcinoma pulmonar no microcelular.

Los ligandos de la invención, incluyendo los monómeros de dAb, se pueden administrar para prevenir, suprimir, o tratar influenza, enfermedad respiratoria asociada con RSV, y enfermedad pulmonar viral (respiratoria).

Los ligandos de la invención, incluyendo los monómeros de dAb, se pueden administrar para prevenir, suprimir, o tratar osteoartritis o artritis inflamatoria. "Artritis inflamatoria" se refiere a las enfermedades de las articulaciones en donde el sistema inmune está provocando o exacerbando la inflamación en la articulación, e incluye artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, y espondiloartropatías, tales como espondilitis anquilosante, artritis reactiva, síndrome de Reiter, artritis soriática, espondilitis soriática, artritis enteropática, espondilitis enteropática, espondiloartropatía de establecimiento juvenil, y espondiloartropatía no diferenciada. La artritis inflamatoria se caracteriza en general por infiltración del

tejido sinovial y/o del fluido sinovial por parte de los leucocitos.

Los ligandos de acuerdo con la invención (por ejemplo, ligandos específicos dobles, ligandos multiespecíficos, monómeros de dAb, que se enlazan con los objetivos extracelulares involucrados en la endocitosis (por ejemplo, Clatrina), se puede endocitosar, haciendo posible el acceso a los objetivos intracelulares. En adición, los ligandos específicos dobles o multiespecíficos proporcionan una manera mediante la cual un dominio de enlace (por ejemplo, un monómero de dAb) que es capaz de enlazarse con un objetivo intracelular, se puede suministrar a un medio ambiente intracelular. Esta estrategia requiere, por ejemplo, de un ligando específico doble con propiedades físicas que le hagan posible seguir siendo funcional dentro de la célula. De una manera alternativa, si el compartimiento intracelular de destino final se está oxidando, un ligando de buen pliegue puede no necesitar quedarse sin disulfuro.

De una manera conveniente, los ligandos específicos dobles o multiespecíficos se pueden utilizar para dirigirse a los receptores de citoquina y a otras moléculas que cooperen sinérgicamente en las situaciones terapéuticas en el cuerpo de un organismo. La invención, por ejemplo, proporciona un método para sinergizar la actividad de dos o más dominios de enlace (por ejemplo, dAbs) que se enlacen con los receptores de citoquina u otras moléculas, el cual comprende administrar un ligando específico doble o multiespecífico capaz de enlazarse con estas dos o más moléculas (por ejemplo, receptores de citoquina). En este aspecto de

la invención, el ligando específico doble o multiespecífico puede ser cualquier ligando específico doble o multiespecífico, por ejemplo, este aspecto de la invención se refiere a combinaciones de los dominios V_H y los dominios V_L, los dominios V_H solamente, y los dominios V_L solamente.

El sinergismo, en un contexto terapéutico, se puede lograr en un número de maneras. Por ejemplo, las combinaciones objetivo pueden ser terapéuticamente activas solamente si ambos objetivos son dirigidos por el ligando, mientras que la dirección a un objetivo solamente no es terapéuticamente efectiva. En otra modalidad, un objetivo solo puede proporcionar algún efecto terapéutico, pero junto con un segundo objetivo, la combinación proporciona un incremento sinérgico en el efecto terapéutico (un efecto más que aditivo).

Hay disponibles sistemas de modelos animales que se pueden utilizar para rastrear la efectividad de los ligandos de la invención en la protección contra, o el tratamiento de, la enfermedad. Los métodos para la prueba de lupus eritematoso sistémico (SLE) en ratones susceptibles son conocidos en la técnica Knight y colaboradores (1978) *J. Exp. Med.*, 147:1653; Reinersten y colaboradores (1978) *New Eng. J. Med.*, 299: 515). La miastenia gravis (MG) se prueba en ratones SJL/J hembras mediante la inducción de la enfermedad con la proteína AchR soluble de otra especie (Lindstrom y colaboradores, (1988) *Adv. Immunol.*, 42:233). La artritis se induce en una raza de ratones susceptibles mediante la inyección de colágeno tipo II (Stuart y colaboradores (1984) *Ann.*

Rev. Immunol., 42:233). Se ha descrito un modelo mediante el cual se induce la artritis adyuvante en ratas susceptibles mediante la inyección de la proteína de choque por calor micobacteriana (Van Eden y colaboradores (1988) *Nature*, 331:171). Se induce tiroiditis en ratones mediante la administración de tiroglobulina como se describe (Maron y colaboradores, (1980) *J. Exp. Med.*, 152:1115). La diabetes mellitus dependiente de insulina (IDDM) se presenta naturalmente o se puede inducir en ciertas razas de ratones, tales como las descritas por Kanasawa y colaboradores (1984) *Diabetologia*, 27:113. La EAE en ratón y en rata sirve como un modelo para la esclerosis múltiple en los seres humanos. En este modelo, se induce la enfermedad desmielinizante mediante la administración de una proteína básica de mielina (véase Paterson (1986) *Textbook of Immunopathology*, Mischer y colaboradores, editores, Grune and Stratton, Nueva York, páginas 179-213; McFarlin y colaboradores (1973) *Science*, 179:478; y Satoh y colaboradores, (1987) *J. Immunol.*, 138:179). En la presente se describen otros modelos adecuados.

En términos generales, los ligandos se utilizarán en una forma purificada junto con los vehículos farmacológicamente apropiados. Típicamente, estos vehículos incluyen soluciones, emulsiones, o suspensiones acuosas o alcohólicas/acuosas, incluyendo suero y/o medios regulados. Los vehiculos parenterales incluyen solución de cloruro de sodio, dextrosa de Ringer, dextrosa y cloruro de sodio, y Ringer lactada. Los adyuvantes fisiológicamente

aceptables adecuados, si son necesarios para mantener un complejo de polipéptido en suspensión, se pueden seleccionar a partir de espesantes, tales como carboxi-metil-celulosa, polivinil-pirrolidona, gelatina, y alginatos.

Los vehículos intravenosos incluyen rellenadores de fluidos y nutrientes y rellenadores de electrolitos, tales como aquéllos basados en dextrosa de Ringer. También puede haber presentes conservadores y otros aditivos, tales como anti-microbianos, anti-oxidantes, agentes quelantes, y gases inertes. La formulación dependerá de la vía de administración, y de la variedad de formulaciones adecuadas que se pueden utilizar, incluyendo las formulaciones de liberación prolongada. (Véase, por ejemplo, Mack (1982) Remington's Pharmaceutical Sciences, 16ª Edición).

Los ligandos (por ejemplo, los monómeros de dAb) se pueden administrar y/o formular junto con uno o más agentes terapéuticos o activos adicionales. Cuando se administra un ligando con un agente terapéutico adicional, el ligando se puede administrar antes, de una manera simultánea con, o después de la administración del agente adicional. En términos generales, el ligando (por ejemplo, el monómero de dAb) y el agente adicional se administran de una manera que proporcione un traslape del efecto terapéutico. Los agentes adicionales que se pueden administrar o formular con el ligando de la invención incluyen, por ejemplo, diferentes fármacos inmunoterapéuticos, tales como ciclosporina, metotrexato, adriamicina, o cisplatino, antibióticos, antimicóticos,

agentes anti-virales, e inmunotoxinas. Por ejemplo, cuando el antagonista se administra para prevenir, suprimir, o tratar inflamación pulmonar o una enfermedad respiratoria, se puede administrar en conjunto con inhibidores de fosfodiesterasa (por ejemplo, inhibidores de fosfodiesterasa 4), broncodilatadores (por ejemplo, agonistas beta2, anticolinérgicos, teofilina), agonistas-beta de acción corta (por ejemplo, albuterol, salbutamol, bambuterol, fenoterol, isoeterina, isoproterenol, levalbuterol, metaproterenol, pirbuterol, terbutalina, y tornlato), agonistas-beta larga acción (por ejemplo, formoterol y salmeterol), anticolinérgicos de acción corta (por ejemplo, bromuro de ipratropio y bromuro de oxitropio), anticolinérgicos de larga acción (por ejemplo, tiotropio), teofilina (por ejemplo, formulaciones de acción corta, formulaciones de larga acción), esteroides inhalados (por ejemplo, beclometasona, budesonida, flunisolida, propionato de fluticasona, y triamcinolona), esteroides orales (por ejemplo, metil-prednisolona, prednisolona, prednisolón, y prednisona), agonistas-beta de corta acción con anticolinérgicos combinados (por ejemplo, albuterol/salbutamol/ ipratropio, y fenoterol/ipratropio), agonistas beta de larga acción con esteroides inhalados combinados (por ejemplo, salmeterol/ fluticasona, y formoterol/budesonida), y agentes mucolíticos (por ejemplo, erdosteína, acetil-cisteína, bromhecsina, carbocisteína, guiafenesina, y glicerol yodado.

Cuando el antagonista se administra para prevenir, suprimir, o tratar artritis (por ejemplo, artritis inflamatoria (por

ejemplo, artritis reumatoide)), se puede administrar en conjunto con un agente anti-reumático modificador de la enfermedad (por ejemplo, metotrexato, hidroxi-cloroquina, sulfasalazina, leflunomida, azatioprina, D-penicilamina, oro (oral o intramuscular), minociclina, ciclosporina, proteína estafilocócica A), agente anti-inflamatorio no esteroideo (por ejemplo, agentes anti-inflamatorios no esteroideos selectivos de COX-2, tales como rofecoxib), salicilatos, glucocorticoides (por ejemplo, prednisona), y analgésicos.

Las composiciones farmacéuticas pueden incluir "cócteles" de diferentes agentes citotóxicos u otros agentes en conjunto con los ligandos de la presente invención, o inclusive combinaciones de ligandos de acuerdo con la presente invención que tengan diferentes especificidades, tales como los ligandos seleccionados utilizando diferentes antígenos o epítopos objetivo, ya sea que se agrupen o no antes de la administración.

La vía de administración de las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención puede ser cualquiera de aquéllas comúnmente conocidas por los expertos ordinarios en este campo. Para terapia, incluyendo, sin limitación, inmunoterapia, los ligandos seleccionados de la invención se pueden administrara cualquier paciente de acuerdo con las técnicas convencionales. La administración puede ser mediante cualquier modo apropiado, incluyendo parenteralmente (por ejemplo, intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intra-articular, intratecal), transdérmicamente, por la vía pulmonar, o también, apropiadamente, mediante infusión directa

con un catéter. La dosificación y la frecuencia de administración dependerán de la edad, el sexo, y la condición del paciente, de la administración concurrente de otros fármacos, de las contra-indicaciones y otros parámetros que deben ser tomados en cuenta por el clínico. La administración puede ser local (por ejemplo, suministro local al pulmón mediante administración pulmonar, por ejemplo administración intranasal) o sistémica, como se indica.

Los ligandos de esta invención se pueden liofilizar para su almacenamiento, y se pueden reconstituir en un vehículo adecuado antes de usarse. Se ha demostrado que esta técnica es efectiva con las inmunoglobulinas convencionales, y se pueden emplear técnicas de liofilización y reconstitución conocidas en este campo. Será apreciado por los expertos en la materia que la liofilización y reconstitución pueden conducir a diferentes grados de pérdida de actividad de anticuerpos (por ejemplo, con las inmunoglobulinas convencionales, los anticuerpos de IgM tienden a tener una mayor pérdida de actividad que los anticuerpos de IgG), y que se pueden tener que ajustar los niveles de uso hacia arriba para compensar.

Las composiciones que contengan los presentes antagonistas (por ejemplo, ligandos) o un cóctel de los mismos, se pueden administrar para tratamientos profilácticos y/o terapéuticos. En ciertas aplicaciones terapéuticas, una cantidad adecuada para llevar a cabo cuando menos una inhibición parcial, supresión, modulación, aniquilación, o algún otro parámetro mensurable, de una población de células seleccionadas, se define como una "dosis

terapéuticamente efectiva". Por ejemplo, para el tratamiento de inflamación pulmonar y/o una enfermedad respiratoria, se puede administrar una cantidad inhibidora de esputo, una cantidad inhibidora de inflamación de biopsia bronquial, una cantidad inhibidora de disnea, un volumen de expiración forzada en una segunda cantidad creciente (FEV (1)), una cantidad incrementadora de la mejora en el estado de salud, como se cuantifique en un cuestionario adecuado, tal como el Cuestionario de Respiración de St. George (por ejemplo, una calificación de mejora de 4 puntos). En otro ejemplo, para el tratamiento de artritis (por ejemplo, artritis inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoide)), se puede administrar una cantidad suficiente para lograr una mejora del 20 por ciento o más en cuando menos tres de las medidas establecidas por el American College of Rheumatology (Felson y colaboradores, Arthritis and Rheumatism, 38:727-735 (1995)).

Las cantidades necesarias para alcanzar esta dosificación dependerán de la severidad de la enfermedad y del estado general del paciente, incluyendo la edad, el sexo, el peso, y la salud general del paciente (por ejemplo, el estado del sistema inmune del paciente). Basándose en estos y otros criterios apropiados, el clínico experto puede determinar la cantidad apropiada de ligando que se debe administrar. En general, la cantidad puede estar en el intervalo de 0.005 a 5.0 miligramos de ligando por kilogramo de peso corporal, utilizándose más comúnmente dosis de 0.05 a 2.0 miligramos/kilogramo/dosis. Para las aplicaciones profilácticas,

también se pueden administrar composiciones que contengan los presentes ligandos o cócteles de los mismos en dosificaciones similares o ligeramente más bajas, para prevenir, inhibir, o demorar el establecimiento de la enfermedad (por ejemplo, para sostener la remisión o pasividad, o para prevenir la fase aguda). El clínico experto podrá determinar el intervalo de dosificación apropiado para tratar, suprimir, o prevenir la enfermedad. El ligando de la invención se puede administrar hasta cuatro veces al día, dos veces a la semana, una vez a la semana, una vez cada dos semanas, una vez al mes, o una vez cada dos meses, en una dosis, por ejemplo, de aproximadamente 10 microgramos/kilogramo a aproximadamente 80 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 100 microgramos/-kilogramo a aproximadamente 80 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 1 microgramos/kilogramo a aproximadamente 80 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 1 microgramos/kilogramo a aproximadamente 70 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 1 microgramos/kilogramo a aproximadamente 60 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 1 microgramos/kilogramo a aproximadamente 50 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 1 microgramos/-kilogramo a aproximadamente 40 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 1 microgramos/kilogramo a aproximadamente 30 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 1 microgramos/kilogramo a aproximadamente 20 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 1 microgramos/kilogramo a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 10 microgramos/kilogramo a aproximadamente

10 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 10 microgramos/-kilogramo a aproximadamente 5 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 10 microgramos/kilogramo a aproximadamente 2.5 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 1 miligramo/kilogramo, de aproximadamente 2 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 3 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 4 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 5 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 6 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 7 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 8 miligramos/kilogramo, de aproximadamente 9 miligramos/kilogramo, o de aproximadamente 10 miligramos/kilogramo. En las modalidades particulares, el ligando se administra para tratar, suprimir, o prevenir una enfermedad inflamatoria crónica una vez cada dos semanas o una vez al mes, en una dosis de aproximadamente 2 microgramos/kilogramo a aproximadamente 10 miligramos/kilogramo (por ejemplo, aproximadamente 10 microgramos/kilogramo, aproximadamente 100 microgramos/kilogramo, aproximadamente 1 miligramo/kilogramo, aproximadamente 2 miligramos/kilogramo, aproximadamente 3 miligramos/kilogramo, aproximadamente 4 miligramos/kilogramo, aproximadamente 5 miligramos/kilogramo, aproximadamente 6 miligramos/kilogramo, aproximadamente 7 miligramos/kilogramo, aproximadamente 8 miligramos/kilogramo, aproximadamente 9 miligramos/kilogramo, o aproximadamente 10 miligramos/kilogramo).

El tratamiento o la terapia llevada a cabo utilizando las composiciones descritas en la presente se considera "efectiva" y se

reduce uno o más síntomas (por ejemplo, por cuando menos el 10 por ciento, o cuando menos un punto en la escala de evaluación clínica), en relación estos síntomas presentes antes del tratamiento, o en relación con estos síntomas en un individuo (modelo humano o animal) no tratado con la composición u otro control adecuado. Los síntomas obviamente variarán dependiendo de la enfermedad o del trastorno dirigido, pueden ser medidos por un clínico o técnico ordinariamente experto. Estos síntomas se pueden medir, por ejemplo, monitoreando el nivel de uno o más indicadores bioquímicos de la enfermedad o del trastorno (por ejemplo, los niveles de una enzima o metabolito correlacionado con la enfermedad, el número de células afectadas, etc.), mediante el monitoreo de las manifestaciones físicas (por ejemplo, inflamación, tamaño del tumor, etc.), o mediante una escala de evaluación clínica aceptada, por ejemplo, la Escala de Estado de Incapacidad Expandida (para esclerosis múltiple), el Cuestionario de Enfermedad Inflamatoria del Intestino de Irvine (la evaluación de 32 puntos evalúa la calidad de vida con respecto ala función intestinal, los síntomas sistémicos, la función social, y el estado emocional - la calificación está en el intervalo de 32 a 224, indicando las calificaciones más altas una mejor calidad de vida), la Escala de Artritis Reumatoide de Calidad de Vida, las medidas establecidas por American College of Rheumatology, u otra escala de evaluación clínica aceptada, como se conoce en este campo. Una reducción sostenida (por ejemplo, un día o más, de preferencia más tiempo) en los síntomas de la

enfermedad o del trastorno por cuando menos el 10 por ciento, o por uno o más puntos en una escala clínica dada, indica un tratamiento "efectivo". De una manera similar, la profilaxis llevada a cabo utilizando una composición como se describe en la presente, es "efectiva" si se demora, se reduce, o se elimina el establecimiento o la severidad de uno o más síntomas en relación con estos síntomas en un individuo similar (modelo humano o animal) no tratado con la composición.

Una composición que contenga un ligando o un cóctel del mismo de acuerdo con la presente invención, se puede utilizar en establecimientos profilácticos y terapéuticos para ayudar en la alteración, inactivación, aniquilación, o remoción de una población de células objetivo seleccionada en un mamífero. En adición, los repertorios seleccionados de polipéptidos descritos en la presente se pueden utilizar extracorpóreamente o *in vitro* selectivamente para aniquilar, consumir, o remover de otra manera efectivamente una población de células objetivo de una colección heterogénea de células. La sangre de un mamífero se puede combinar extracorpóreamente con los ligandos, por ejemplo los anticuerpos, los receptores de superficie celular, o las proteínas de enlace de los mismos, en donde las células indeseadas sean aniquiladas o removidas de otra manera de la sangre, para regresarse al animal de acuerdo con las técnicas convencionales.

Una composición que contenga un antagonista (por ejemplo, un ligando) de acuerdo con la presente invención, se puede

utilizar en establecimientos profilácticos y terapéuticos para ayudar a la alteración, inactivación, aniquilación, o remoción de la población de células objetivo seleccionada en un mamífero.

En una modalidad, la invención es un método para el tratamiento, la supresión, o la prevención de una enfermedad inflamatoria crónica, el cual comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una dósis o cantidad terapéuticamente efectiva de un ligando de la invención.

En una modalidad, la invención es un método para el tratamiento, la supresión, o la prevención de artritis (por ejemplo, artritis inflamatoria (por ejemplo, artritis reumatoide, artritis reumatoide juvenil, y espondiloartropatías, tales como espondilitis anquilosante, artritis reactiva, síndrome de Reiter, artritis soriática, espondilitis soriática, artritis enteropática, espondilitis enteropática, espondiloartropatía de establecimiento juvenil, y espondiloartropatía no diferenciada)), el cual comprende administrar a una mamífero que lo necesite, una dosis o cantidad terapéuticamente efectiva de un ligando de la invención.

En otra modalidad, la invención es un método para el tratamiento, la supresión, o la prevención de enfermedad inflamatoria del intestino (por ejemplo, enfermedad de Crohn, colitis ulcerativa), el cual comprende administrar a un mamífero que lo necesite, una dosis o cantidad terapéuticamente efectiva de un ligando de la invención.

EJEMPLOS

Ejemplo 1

Métodos

Selecciones y Rastreo

Para las selecciones primarias, se extendió una biblioteca 4G-K2 de dAbs Vκ contra la proteína de fusión IL-1R1-Fc (Axxora, Nottingham, Reino Unido). Los anticuerpos de dominio a partir de la selección primaria se sometieron a tres rondas adicionales de selección. La ronda 1 se llevó a cabo utilizando perlas magnéticas recubiertas con proteína G (Dynal, Noruega), e IL-1R1-Fc 100 nM; la ronda 2 se llevó a cabo utilizando perlas anti-IgG humana (Novagen, Merck Biosciences, Nottingham, Reino Unido), e IL-1R1-Fc 10 nM; y la ronda 3 se llevó a cabo utilizando perlas de proteína G e IL-1R1-Fc 1 nM. (Henderikx y colaboradores, Selection of antibodies against biotinylated antigens. Antibody Phage Display: Methods and protocols, Ed. O'Brien y Atkin, Humana Press (2002)). La elución en cada etapa fue con 1 miligramo/mililitro de tripsina-suero regulado con fosfato (PBS).Para las selecciones de maduración por afinidad, se empleó el método anterior, pero con las siguientes modificaciones: se llevaron a cabo dos rondas de selección utilizando perlas de proteína G, la ronda 1 utilizando IL-1R1-Fc 1 nM, y la ronda 2 utilizando IL-1R1-Fc 100 pM. Los vectores de fagos a partir de las producciones de selección (rondas 2 y 3) se aislaron mediante preparaciones de plásmidos (Qiagen), y se liberaron insertos de dAb mediante digestión de restricción con *Sal* y *NET* I.

Estos insertos se ligaron en un vector de expresión de fago (*Sal I/Not* I pDOM5 de corte), y se utilizaron para transformar la cepa HB2151 de *E. coli* para la expresión soluble y el rastreo de los dAbs.

Ensayo de Enlace del Receptor del Sobrenadante (RBA).

Se recogieron las colonias de *E. coli* transformadas individuales en placas de 96 pozos que contenían 2xTY complementado con 100 microgramos/mililitro de carbenicilina, y glucosa al 0.1 por ciento (peso/volumen), cultivadas a 37°C a una ~OD_{600} = 0.9, y se indujeron con IPTG 1 mM. Los sobrenadantes de las inducciones nocturnas a 30°C se rastrearon en un ensayo de enlace de receptor para determinar la capacidad para inhibir el enlace de IL-1β con el IL-1R1 capturado sobre una placa ELISA. Dicho de una manera breve, las placas de inmunoensayo MaxiSorp^{MR} (Nunc, Dinamarca) se incubaron durante la noche con un anticuerpo monoclonal de ratón anti-IL-1R1 (R&D Systems, Miniápolis, EUA). Los pozos se lavaron con suero regulado con fosfato (PBS) conteniendo Tween 20 al 0.1 por ciento (volumen/volumen), y luego se bloquearon con albúmina de suero bovino al 1 por ciento (peso/volumen) en suero regulado con fosfato antes de incubarse con el IL-1R1 recombinante (500 nanogramos/mililitro, R&D Systems). Los sobrenadantes del cultivo de *E. coli* que contenían los dAbs que se iban a rastrear, se colocaron en los pozos lavados de la placa de ensayo, la placa se incubó durante 30 minutos a temperatura ambiente, luego se agregó IL-1β (4 nanogramos/mililitro, R&D Systems) a cada pozo, y se mezclaron. El enlace de IL-1β se

detectó utilizando el anticuerpo anti-IL-1β biotinilado (R&D Systems), seguido por el anticuerpo anti-biotina marcado con peroxidasa (Stratech, Soham, Reino Unido), y luego la incubación con sustrato de 3,3',5,5'-tetrametil-bencidina (TMB) (KPL, Gaithersburg, EUA). La reacción se detuvo mediante la adición de HCl, y la absorbencia se leyó a 450 nanómetros. La actividad del dAb anti-IL-1R1 provocó una disminución en el enlace de IL-1β, y por consiguiente, una disminución en la absorbencia, comparándose con el control de solamente IL-1β.

Ensayo Celular

Los dAbs aislados se probaron para determinar su capacidad para inhibir la liberación de IL-8 inducida por IL-1 a partir de células MRC-5 cultivadas (ATCC, Número de Catálogo CCL-171). Dicho de una manera breve, se colocaron 5,000 células MRC-5 tripsinizadas en un medio RPMI en el pozo de una placa de microtitulación de cultivo de tejido, y se mezclaron con IL-1α ó β (R&D Systems, concentración final de 200 picogramos/mililitro), y una dilución del dAb que se fuera a probar. La mezcla se incubó durante la noche a 37°C, y se cuantificó la IL-8 liberada por las células en el medio de cultivo en un ELISA (DuoSet®, R&D Systems). La actividad del dAb anti-IL-R1 provocó una disminución en el enlace de IL-1, y una reducción correspondiente en la liberación de IL-8.

Ensayo de Sangre Entera Humana

Se incubó sangre entera humana con una serie de dilución del dAb que se fuera a probar, y la mezcla se incubó durante 30

minutos a 37°C/O_2 al 5 por ciento. En seguida, se agregaron IL-1α ó IL-1β a 270 ó 900 pM (concentración final), y entonces la mezcla se incubó a 37°C/CO_2 al 5 por ciento durante 20 horas adicionales. Luego se centrifugó la sangre (500 x g, 5 minutos), y se cuantificó la IL-6 liberada al sobrenadante en un ELISA (DuoSet®, R&D Systems). La actividad del dAb anti-IL-1R1 provocó una disminución en el enlace de IL-1 y una reducción correspondiente en la liberación de la IL-6.

Rastreo Desfasado

Estos experimentos se llevaron a cabo en un instrumento de resonancia de plasmón superficial BIACORE 3000, utilizando un chip CM5 (Biacore) acoplado con ~600 RU de IL-1R1 (R&D Systems). Los analitos se pasaron sobre la celda de flujo recubierta con IL-1R1, con la referencia en línea contra una celda de flujo de control, a una velocidad de flujo de 30 microlitros/minuto en el regulador de ejecución de HBS-EP (Biacore). Se diluyeron 10 microlitros de sobrenadante conteniendo el dAb soluble a 1:1 en el regulador de ejecución, se inyectaron (Kinject) a una velocidad de flujo de 10 microlitros/minuto, y se dejaron disociarse en el regulador. Los clones con mejores desfasamientos comparándose con los clones progenitores se identificaron visualmente, o mediante una medición utilizando el software BIAevaluation versión 4.1.

Competencia de IL-1ra Mediante Resonancia de Plasmón Superficial.

Estos experimentos se llevaron a cabo en un instrumento de

resonancia de plasmón superficial BIACORE 3000, utilizando un chip CM5 (Biacore) acoplado con ~600 RU de IL-1R1 (R&D Systems). Los analitos se pasaron sobre la celda de flujo recubierta con antígeno, con la referencia en línea contra una celda de flujo de control, a una velocidad de flujo de 30 microlitros/minuto en regulador de ejecución de HBS-EP (Biacore). La IL-1ra (100 nM, R&D Systems) se inyectó durante 60 segundos, seguido inmediatamente por una inyección de 60 segundos del dAb DOM4-130-3 200 nM, o la IL-1α 100 nM, utilizando la facilidad de co-inyección.

ELISA de Competencia de IL-1ra.

Una placa de inmunoensayo MaxiSorp^{MR} (Nunc, Dinamarca) se recubrió durante la noche con 1 microgramo/mililitro de IL-1R1-Fc, luego se lavó tres veces con suero regulado con fosfato, antes de bloquearse con Tween 20 al 1 por ciento (volumen/volumen) en suero regulado con fosfato. Las placas se lavaron nuevamente, antes de la adición de IL-1ra 500 pM mezclada con la serie de dilución de DOM4-130-3 ó IL-1α. El enlace de IL-1ra con el receptor se detectó utilizando el anticuerpo anti-IL-1ra biotinilado (DuoSet®, R&D Systems), seguido por estreptavidina-HRP, y se desarrolló con el sustrato de 3,3',5,5'-tetrametil-bencidina (TMB) (KPL, Gaithersburg, EUA) como se describe anteriormente. La competencia con IL-1ra por el enlace con IL-1R1 se indicó por una reducción en A_{450}, comparándose con los pozos de control que no contenían IL-1ra.

Construcción de Biblioteca de Fagos de Maduración por Afinidad

Se construyeron dos tipos de bibliotecas: Bibliotecas re-

diversificadas de CDR y bibliotecas susceptibles a error. Para el primer tipo de biblioteca, se llevaron a cabo reacciones en cadena de la polimerasa, utilizando oligonucleótidos degenerados que contenían los codones NNK ó NNS, para diversificar las posiciones requeridas en el dAb para madurarse por afinidad. Luego se utilizó la reacción en cadena de la polimerasa de ensamble para generar un inserto diversificado de longitud completa. Para la biblioteca susceptible a error, el ADN del plásmido que codificaba el dAb como madurado por afinidad, se amplificó mediante reacción en cadena de la polimerasa, utilizando el kit de Mutagénesis Aleatoria GeneMorph® (Stratagene). Los insertos producidos mediante cualquier método se digirieron con *Sal* I y *Not* I, y se utilizaron en una reacción de ligamiento con el vector del fago de corte. Este ligamiento se utilizó entonces para transformar la cepa TB1 de *E. coli* mediante electroporación, y las células transformadas se aplicaron a ágar 2xTY conteniendo 15 microgramos/mililitro de tetraciclina, proporcionando tamaños de biblioteca de $>1x10^8$ clones.

Resultados

Selección Primaria y Rastreo

Las selecciones de fagos primarias se llevaron a cabo utilizando una biblioteca 4G-K2, y las producciones se subclonaron en un vector de expresión soluble (pDOM5). Los clones de dAb que inhibieron el enlace de IL-1 con el IL-1R1 se identificaron mediante RBA del sobrenadante, luego se expresaron, se purificaron mediante proteína L, y se probaron para determinar su capacidad para inhibir

la liberación de IL-8 inducida por IL-1 en un ensayo de células MRC-5. La Figura 1 muestra una curva de respuesta a la dosis para los dAbs anti-IL-IRI: DOM4-122 y DOM4-129 en este ensayo celular. La dosis neutralizante 50 (ND_{50}) para cada dAb fue de aproximadamente 1 µM en el ensayo. DOM4-122 y DOM4-129 tienen la misma secuencia de aminoácidos en las CDRs 1 y 2, y tienen dos de cinco residuos de aminoácidos idénticos en la CDR3, y, por consiguiente, se predijo que se enlazan al mismo epítopo sobre el receptor.

Maduración por Afinidad

Maduración de la Etapa I

Utilizando DOM4-122 como una plantilla, se construyó una biblioteca de maduración con diversidad que codificaba todos los 20 aminoácidos en las posiciones 28, 30, 31, 92 y 93. En paralelo, DOM4-129 se maduró por afinidad mediante mutagénesis de reacción en cadena de la polimerasa susceptible a error. Las bibliotecas de fagos resultantes se utilizaron en selecciones solubles contra IL-IRI-Fc. Las producciones de selección de las rondas 2 y 3 se clonaron en el vector de expresión de fago (pDOM5), los dAbs se expresaron en *E. coli*, y se rastrearon los dAbs en los sobrenadantes de expresión para mejorar los desfasamientos, comparándose con el dAb progenitor. Los clones con mejores desfasamientos se expresaron, se purificaron, y se probaron en el ensayo de MRC-5/ IL-8. La Figura 2 ilustra una curva de respuesta a la dosis para las variantes mejoradas DOM4-122-6 y DOM4-129-1, que tuvieron ambos valores ND_{50} de aproximadamente 10 nM.

Maduración de la Etapa II

La maduración por afinidad de la Etapa I del dAb anti-IL-1R1 DOM4-122 (ND_{50} aproximadamente 1 µM) mediante la re-diversificación de las CDRs 1 y 3, proporcionó el DOM-4-122-6 (aproximadamente 10 nM). La maduración del DOM4-129 (aproximadamente 1 µM) mediante reacción en cadena de la polimerasa susceptible a error produjo el DOM-4-129-1 (aproximadamente 10 nM). DOM4-129-1 y DOM4-122-6 obtuvieron una mutación, L46F, en común durante la maduración, mientras que DOM4-129-1 tiene una mutación adicional, S56R. Ambos cambios se encontraron con frecuencia en los clones aislados a partir de las selecciones de maduración y, por consiguiente, se introdujo la mutación S56R en DOM4-122-6, proporcionando el DOM4-122-23. Este dAb mutante de combinación tiene una ND_{50} de aproximadamente 1 nM (Figura 2). Una mutación puntual adicional, K45M, ganada en tanto DOM4-122 como en DOM4-129, demostró no ser esencial cuando se revirtió a la línea germinal en DOM4-122-23, proporcionando DOM4-122-24.

Especificidad Epitópica de los dAbs.

Con el fin de determinar la especificidad epitópica de los dAbs anti-IL-1R1, se llevaron a cabo ensayos de enlace competitivo. En un estudio utilizando el instrumento de resonancia de plasmón superficial BIACORE, se inyectó la IL-1ra sobre un chip acoplado con el IL-1R1, e inmediatamente después se inyectó DOM4-122-23 o la IL-1a. Los resultados se presentan en las Figuras 3A y 3B. La Figura

3B muestra que DOM4-122-23 se enlazó con el IL-1R1 que ya tenía enlazada la IL-1ra. Cuando una inyección de IL-1ra fue seguida por una inyección de IL-1α, dos moléculas que se sabe que compiten por el enlace con el receptor, la IL-1α tampoco pudo enlazarse con el receptor (Figura 3B). Los resultados se confirmaron utilizando un ELISA de competencia, en donde se determinó el enlace de IL-1ra con IL-1R1 en la presencia de DOM4-122-23 ó IL-1a (en una serie de concentraciones). Los resultados del ELISA mostraron que DOM4-122-23 no inhibió el enlace de IL-1ra (500 pM) con el IL-1R1, inclusive cuando estuvo presente en concentraciones de hasta 1 µM, en donde IL-1a sí inhibió el enlace de IL-1ra con el IL-1R1 (Figura 4). Los resultados confirmaron que, aunque DOM4-122-23 inhibe el enlace de IL-1 con el IL-1R1, no compite con la IL-1ra por el enlace con el IL-1R1.

Ejemplo 2. Estabilidad de Proteasa.

Estabilidad de Proteasa

Los dAbs y los ligandos que comprenden dAbs, son útiles para el tratamiento de una variedad de condiciones, tales como condiciones inflamatorias. En adición, como se describe en la presente, la vida media de los dAbs y de los ligandos se puede hacer a la medida, por ejemplo, mediante PEGilación. Por consiguiente, los dAbs y los ligandos se pueden administrar, por ejemplo, sistémicamente (por ejemplo, dAb PEGilado para tratar artritis) o localmente (por ejemplo, monómero de dAb para tratar enfermedad pulmonar obstructiva crónica).

Se investigó la estabilidad de dos dAbs que se enlazan con IL-1R1 para la acción de la elastasa o la tripsina. Ambas proteasas se encuentran naturalmente en bajos niveles dentro del pulmón, pero en condiciones tales como la enfermedad pulmonar obstructiva crónica, se pueden llegar a elevar los niveles de proteasas, tales como elastasa. En el estudio, se utilizaron los monómeros de dAb DOM4-130-54, y una variante de DOM4-130-54 que contiene una mutación puntual que proporciona un residuo de cisteína para la unión específica de PEG.

Una solución de 1 miligramo/mililitro del DOM4-130-54 en suero regulado con fosfato, se incubó con cualquiera de tripsina o elastasa al 0.04 por ciento en peso/peso (elastasa de leucocitos de esputo humano adquirida en Elastin Products Company Inc.). Luego la mezcla de dAb/proteasa se incubó a 30°C, y se tomaron muestras a intervalos de tiempo definidos (0, 1, 3, y 24 horas) para el análisis SDS-PAGE. En los puntos del tiempo dados, la reacción se detuvo mediante la adición de regulador de carga de SDS-PAGE (solución de suministro concentrada a x10), seguido por la congelación instantánea de las muestras en nitrógeno líquido. Las muestras se analizaron mediante SDS-PAGE, y se visualizaron las bandas de proteína para revelar un curvo del tiempo para la degradación de proteasa de los dAbs.

Resultados

Se probaron dos formas del DOM4-130-54 para determinar su estabilidad a la acción de la elastasa; el monómero expresado por

E. coli, y la variante diseñada de cisteína P80C expresada a partir de *P. pastoris*. La mutación puntual P80C de DOM4-130-54 proporciona un residuo de cisteína para la unión específica de PEG.

El curso del tiempo para la degradación de elastasa reveló que inclusive después de 24 horas, DOM4-130-54 no muestra señales de degradación. Los resultados también revelaron que la introducción de la mutación P80C no tuvo efecto alguno sobre la estabilidad de la proteína, al compararse con el DOM4-130-54. Estos resultados indican que la estructura terciaria de la variante P80C no difiere sustancialmente de la estructura terciaria de DOM4-130-54.

También se probó la estabilidad del dAb monomérico DOM4-130-54 en la presencia de tripsina. El curso del tiempo para la degradación de la tripsina reveló que el DOM4-130-54 era estable durante cuando menos tres horas, y solamente se vio degradación en el punto del tiempo de las 24 horas.

Los resultados de este estudio revelaron que los dAbs son estables y resistentes a la degradación mediada por elastasa o por tripsina. La estabilidad demostrada de los dAbs a la degradación por la proteasa indica que los dAbs se pueden administrar *in vivo*, y seguirán siendo funcionales durante una cantidad de tiempo suficiente para producir efectos biológicos significativos. Por ejemplo, los resultados indican que, cuando se administran los dAbs al pulmón, serán resistentes a la degradación por la proteasa, y por lo tanto, serán funcionales durante un período de tiempo que sea suficiente para producir efectos biológicos significativos (por

ejemplo, enlace e inhibición de la actividad de una proteína objetivo, tal como IL-1R1).

Aunque esta invención se ha mostrado y descrito particularmente con referencia a las modalidades preferidas de la misma, será entendido por los expertos en la técnica que se pueden hacer diferentes cambios en la forma y en los detalles de la misma, sin apartarse del alcance de la invención abarcada por las reivindicaciones adjuntas.

REIVINDICACIONES

1. Un monómero de anticuerpo de dominio (dAb) que tiene especificidad de enlace para el receptor de interleucina-1 tipo 1 (IL-1), y que inhibe el enlace de la interleucina-1 (IL-1) con el receptor, pero que no inhibe el enlace del antagonista del receptor de interleucina-1 (IL-1ra) con el IL-1R1.

2. El monómero de dAb de la reivindicación 1, en donde la IL-1 mencionada se selecciona a partir del grupo que consiste en interleucina-1α (IL-1α) e interleucina-1β (IL-1β).

3. El monómero de dAb de la reivindicación 1, en donde el monómero de dAb mencionado inhibe el enlace de la IL-1 con el IL-1R1 con una IC_{50} que no es mayor de aproximadamente 1 μM.

4. El monómero de dAb de la reivindicación 1, en donde este monómero de dAb inhibe la liberación inducida por IL-1 de la interleucina-8 por parte de las células MRC-5 (ATCC, Número de Acceso CCL-171), en un ensayo *in vitro*, con una ND_{50} que es $\leq$ 1 μM.

5. El monómero de dAb de la reivindicación 4, en donde este monómero de dAb inhibe la liberación inducida por IL-1 de la interleucina-8 por parte de las células MCR-5 (ATCC, Número de Acceso CCL-171), en un ensayo *in vitro*, con una ND_{50} que es $\leq$ 1 μM.

6. El monómero de dAb de la reivindicación 1, en donde este monómero de dAb inhibe la liberación inducida por IL-1

de la interleucina-6 en un ensayo de sangre entera, con una ND_{50} que es $\leq$ 1 µM.

7. El monómero de dAb de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 6, en donde una o más de las regiones de estructura (FR) en este monómero de dAb comprenden: (a) la secuencia de aminoácidos de una región de estructura humana, (b) cuando menos 8 aminoácidos contiguos de la secuencia de aminoácidos de una región de estructura humana, o (c) una secuencia de aminoácidos codificada por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana, en donde estas regiones de estructura son como las define Kabat.

8. El monómero de dAb de la reivindicación 7, en donde las secuencias de aminoácidos de una o más regiones de estructura en este monómero de dAb, son iguales que la secuencia de aminoácidos de una región de estructura correspondiente codificada por un segmento genético de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de una o más de estas regiones de estructura comprenden colectivamente hasta cinco diferencias de aminoácidos en relación con las regiones de estructura correspondientes codificadas por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana.

9. El monómero de dAb de la reivindicación 7, en donde las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3, y FR4 en este monómero de dAb, son iguales que las secuencias de aminoácidos de las regiones de estructura correspondientes

codificadas por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana, o las secuencias de aminoácidos de FR1, FR2, FR3, y FR4 contienen colectivamente hasta 10 diferencias de aminoácidos en relación con las regiones de estructura correspondientes codificadas por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana.

10. El monómero de dAb de la reivindicación 7, en donde el monómero de dAb comprende las regiones FR1, FR2, y FR3, y la secuencia de aminoácidos de estas FR1, FR2, y FR3 son iguales que las secuencias de aminoácidos de las regiones de estructura correspondientes codificadas por un segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana.

11. El monómero de dAb de cualquiera de las reivindicaciones 7 a 10, en donde el segmento genético de anticuerpo de la línea germinal humana mencionado es DPK9 y JK1.

12. El monómero de dAb de la reivindicación 1, en donde este monómero de dAb compite por el enlace con IL-1R1, con un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO-.101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13

(SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO.-126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO-.132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO.-141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO-.142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO.-146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66

(SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165), DOM4-1 (SEQ ID NO:8), DOM4-2 (SEQ ID NO:9), DOM4-3 (SEQ ID NO:10), DOM4-4 (SEQ ID NO:11), DOM4-5 (SEQ ID NO:12), DOM4-6 (SEQ ID NO:13), DOM4-7 (SEQ ID NO:14), DOM4-8 (SEQ ID NO:15), DOM4-9 (SEQ ID NO:16), DOM4-10 (SEQ ID NO:17), DOM4-11 (SEQ ID NO:18), DOM4-12 (SEQ ID NO:19), DOM4-13 (SEQ ID NO:20), DOM4-14 (SEQ ID NO:21), DOM4-15 (SEQ ID NO:22), DOM4-20 (SEQ ID NO:23), DOM4-21 (SEQ ID NO:24), DOM4-22 (SEQ ID NO:25),. DOM4-23 (SEQ ID NO:26), DOM4-25 (SEQ ID NO:27), DOM4-26 (SEQ ID NO:28), DOM4-27 (SEQ ID NO:29), DOM4-28 (SEQ ID NO:30), DOM4-29 (SEQ ID NO:31), DOM4-31 (SEQ ID NO:32), DOM4-32 (SEQ ID NO:33), DOM4-33 (SEQ ID NO:34), DOM4-34 (SEQ ID NO:35), DOM4-36 (SEQ ID NO:36), DOM4-37 (SEQ ID NO:37), DOM4-38 (SEQ ID NO:38), DOM4-39 (SEQ ID NO:39), DOM4-40 (SEQ ID NO:40), DOM4-41 (SEQ ID NO:41), DOM4-42 (SEQ ID NO.42), DOM4-44 (SEQ ID NO:43), DOM4-45 (SEQ ID NO:44), DOM4-46 (SEQ ID NO:45), DOM4-49 (SEQ ID NO:46), DOM4-50 (SEQ ID NO:47), DOM4-74 (SEQ ID NO:48), DOM4-75 (SEQ ID NO:49), DOM4-76 (SEQ ID NO:50), DOM4-78 (SEQ ID NO:51), DOM4-79 (SEQ ID NO:52), DOM4-80 (SEQ ID NO:53), DOM4-81 (SEQ ID NO:54), DOM4-82 (SEQ ID NO:55), DOM4-83 (SEQ ID NO:56), DOM4-84 (SEQ ID NO:57), DOM4-85 (SEQ ID

NO:58), DOM4-86 (SEQ ID NO:59), DOM4-87 (SEQ ID NO:60), DOM4-88 (SEQ ID NO:61), DOM4-89 (SEQ ID NO:62), DOM4-90 (SEQ ID NO:63), DOM4-91 (SEQ ID NO:64), DOM4-92 (SEQ ID NO:65), DOM4-93 (SEQ ID NO:66), DOM4-94 (SEQ ID NO:67), DOM4-95 (SEQ ID NO:68), DOM4-96 (SEQ ID NO:69), DOM4-97 (SEQ ID NO:70), DOM4-98 (SEQ ID NO:71), DOM4-99 (SEQ ID NO:72), DOM4-100 (SEQ ID NO:73), DOM4-101 (SEQ ID NO:74), DOM4-102 (SEQ ID NO:75), DOM4-103 (SEQ ID NO:76), DOM4-104 (SEQ ID NO:77), DOM4-105 (SEQ ID NO:78), DOM4-106 (SEQ ID NO:79), DOM4-107 (SEQ ID NO:80), DOM4-108 (SEQ ID NO:81), DOM4-109 (SEQ ID NO:82), DOM4-110 (SEQ ID NO:83), DOM4-111 (SEQ ID NO:84), DOM4-112 (SEQ ID NO:85), DOM4-113 (SEQ ID NO:86), DOM4-114 (SEQ ID NO:87), DOM4-115 (SEQ ID NO:88), DOM4-116 (SEQ ID NO.89), DOM4-117 (SEQ ID NO:90), DOM4-118 (SEQ ID NO:91), DOM4-119 (SEQ ID NO:92), DOM4-120 (SEQ ID NO:93), DOM4-121 (SEQ ID NO:94), DOM4-123 (SEQ ID NO:166), DOM4-124 (SEQ ID NO:167) DOM4-125 (SEQ ID NO:168), DOM4-126 (SEQ ID NO:169), DOM4-127 (SEQ ID NO:170), DOM4-128 (SEQ ID NO:171), DOM4-129 (SEQ ID NO:172), DOM4-129-1 (SEQ ID NO:173,) DOM4-129-2 (SEQ ID NO:174), DOM4-129-3 (SEQ ID NO:175), DOM4-129-4 (SEQ ID NO:176), DOM4-129-5 (SEQ ID NO:177), DOM4-129-6 (SEQ ID NO:178), DOM4-129-7 (SEQ ID NO:179), DOM4-129-8 (SEQ ID NO:180), DOM4-129-9 (SEQ ID NO:181), DOM4-129-10 (SEQ ID NO:182), DOM4-129-11 (SEQ ID NO:183), DOM4-129-12 (SEQ ID NO:184), DOM4-129-13 (SEQ ID

NO:185), DOM4-'129-14 (SEQ ID NO:186), DOM4-129-15 (SEQ ID NO:187), DOM4-129-16 (SEQ ID NO:188), DOM4-129-17 (SEQ ID NO:189), DOM4-129-18 (SEQ ID NO:190), DOM4-129-19 (SEQ ID NO:191), DOM4-129-20 (SEQ ID NO:192), DOM4-129-21 (SEQ ID NO:193), DOM4-129-22 (SEQ ID NO:194), DOM4-129-23 (SEQ ID NO:195), DOM4-129-24 (SEQ ID NO:196), DOM4-129-25 (SEQ ID NO:197), DOM4-129-26 (SEQ ID NO-.198), DOM4-129-27 (SEQ ID NO:199), DOM4-129-28 (SEQ ID NO:200), DOM4-129-29 (SEQ ID NO:201), DOM4-129-31 (SEQ ID NO:202), DOM4-129-32 (SEQ ID NO:203), DOM4-129-33 (SEQ ID NO:204), DOM4-129-34 (SEQ ID NO:205), DOM4-129-35 (SEQ ID NO:206), DOM4-129-37 (SEQ ID NO:207), DOM4-129-38 (SEQ ID NO:208), DOM4-129-39 (SEQ ID NO.209), DOM4-129-40 (SEQ ID NO:210), DOM4-129-41 (SEQ ID NO:211), DOM4-129-42 (SEQ ID NO:212), DOM4-129-43 (SEQ ID NO:213), DOM4-129-44 (SEQ ID NO:214), DOM4-131 (SEQ ID NO:347), DOM4-132 (SEQ ID NO:348), y DOM4-133 (SEQ ID NO:349).

13. El monómero de dAb de la reivindicación 12, en donde este monómero de dAb comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento con la secuencia de aminoácidos de un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-

122-4 (SEQ ID NO.99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO-.116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO-.126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO-.136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID

NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165), DOM4-1 (SEQ ID NO:8), DOM4-2 (SEQ ID NO:9), DOM4-3 (SEQ ID NO:10), DOM4-4 (SEQ ID NO:11), DOM4-5 (SEQ ID NO:12), DOM4-6 (SEQ ID NO:13), DOM4-7 (SEQ ID NO:14), DOM4-8 (SEQ ID NO:15), DOM4-9 (SEQ ID NO:16), DOM4-10 (SEQ ID NO:17), DOM4-11 (SEQ ID NO:18), DOM4-12 (SEQ ID NO:19), DOM4-13 (SEQ ID NO:20), DOM4-14 (SEQ ID NO:21), DOM4-15 (SEQ ID NO:22), DOM4-20 (SEQ ID NO:23), DOM4-21 (SEQ ID NO:24), DOM4-22 (SEQ ID NO:25), DOM4-23 (SEQ ID NO:26), DOM4-25 (SEQ ID NO:27), DOM4-26 (SEQ ID NO:28), DOM4-27 (SEQ ID NO:29), DOM4-28 (SEQ ID NO:30), DOM4-29 (SEQ ID NO:31), DOM4-31 (SEQ ID NO:32), DOM4-32 (SEQ ID NO:33), DOM4-33 (SEQ ID NO:34), DOM4-34 (SEQ ID NO:35), DOM4-36 (SEQ ID NO:36), DOM4-37 (SEQ ID NO:37), DOM4-38 (SEQ ID NO:38), DOM4-39 (SEQ ID NO:39), DOM4-40 (SEQ ID NO:40), DOM4-41 (SEQ ID NO:41), DOM4-42 (SEQ ID NO:42), DOM4-44 (SEQ ID NO:43), DOM4-45 (SEQ ID NO:44), DOM4-46 (SEQ ID NO:45), DOM4-49 (SEQ ID NO:46), DOM4-50 (SEQ ID NO:47), DOM4-74 (SEQ ID

NO:48), DOM4-75 (SEQ ID NO:49), DOM4-76 (SEQ ID NO:50), DOM4-78 (SEQ ID NO:51), DOM4-79 (SEQ ID NO:52), DOM4-80 (SEQ ID NO:53), DOM4-81 (SEQ ID NO:54), DOM4-82 (SEQ ID NO:55), DOM4-83 (SEQ ID NO:56), DOM4-84 (SEQ ID NO:57), DOM4-85 (SEQ ID NO:58), DOM4-86 (SEQ ID NO:59), DOM4-87 (SEQ ID NO:60), DOM4-88 (SEQ ID NO:61), DOM4-89 (SEQ ID NO:62), DOM4-90 (SEQ ID NO:63), DOM4-91 (SEQ ID NO:64), DOM4-92 (SEQ ID NO:65), DOM4-93 (SEQ ID NO:66), DOM4-94 (SEQ ID NO:67), DOM4-95 (SEQ ID NO:68), DOM4-96 (SEQ ID NO:69), DOM4-97 (SEQ ID NO:70), DOM4-98 (SEQ ID NO:71), DOM4-99 (SEQ ID NO:72), DOM4-100 (SEQ ID NO:73), DOM4-101 (SEQ ID NO:74), DOM4-102 (SEQ ID NO:75), DOM4-103 (SEQ ID NO:76), DOM4-104 (SEQ ID NO:77), DOM4-105 (SEQ ID NO:78), DOM4-106 (SEQ ID NO:79), DOM4-107 (SEQ ID NO:80), DOM4-108 (SEQ ID NO:81), DOM4-109 (SEQ ID NO:82), DOM4-110 (SEQ ID NO:83), DOM4-111 (SEQ ID NO:84), DOM4-112 (SEQ ID NO:85), DOM4-113 (SEQ ID NO:86), DOM4-114 (SEQ ID NO:87), DOM4-115 (SEQ ID NO:88), DOM4-116 (SEQ ID NO:89), DOM4-117 (SEQ ID NO:90), DOM4-118 (SEQ ID NO:91), DOM4-119 (SEQ ID NO:92), DOM4-120 (SEQ ID NO:93), DOM4-121 (SEQ ID NO:94), DOM4-123 (SEQ ID NO.166), DOM4-124 (SEQ ID NO:167) DOM4-125 (SEQ ID NO:168), DOM4-126 (SEQ ID NO:169), DOM4-127 (SEQ ID NO:170), DOM4-128 (SEQ ID NO:171), DOM4-129 (SEQ ID NO:172), DOM4-129-1 (SEQ ID NO:173,) DOM4-129-2 (SEQ ID NO:174), DOM4-129-3 (SEQ ID NO:175), DOM4-129-4 (SEQ ID NO:176), DOM4-129-5 (SEQ

ID NO:177), DOM4-129-6 (SEQ ID NO:178), DOM4-129-7 (SEQ ID NO:179), DOM4-129-8 (SEQ ID NO:180), DOM4-129-9 (SEQ ID NO:181), DOM4-129-10 (SEQ ID NO:182), DOM4-129-11 (SEQ ID NO:183), DOM4-129-12 (SEQ ID NO:184), DOM4-129-13 (SEQ ID NO:185), DOM4-129-14 (SEQ ID NO:186), DOM4-129-15 (SEQ ID NO:187), DOM4-129-16 (SEQ ID NO:188), DOM4-129-17 (SEQ ID NO:189), DOM4-129-18 (SEQ ID NO:190), DOM4-129-19 (SEQ ID NO:191), DOM4-129-20 (SEQ ID NO:192), DOM4-129-21 (SEQ ID NO:193), DOM4-129-22 (SEQ ID NO:194), DOM4-129-23 (SEQ ID NO:195), DOM4-129-24 (SEQ ID NO:196), DOM4-129-25 (SEQ ID NO:197), DOM4-129-26 (SEQ ID NO:198), DOM4-129-27 (SEQ ID NO:199), DOM4-129-28 (SEQ ID NO:200), DOM4-129-29 (SEQ ID NO:201), DOM4-129-31 (SEQ ID NO:202), DOM4-129-32 (SEQ ID NO:203), DOM4-129-33 (SEQ ID NO:204), DOM4-129-34 (SEQ ID NO:205), DOM4-129-35 (SEQ ID NO:206), DOM4-129-37 (SEQ ID NO:207), DOM4-129-38 (SEQ ID NO:208), DOM4-129-39 (SEQ ID NO:209), DOM4-129-40 (SEQ ID NO:210), DOM4-129-41 (SEQ ID NO:211), DOM4-129-42 (SEQ ID NO:212), DOM4-129-43 (SEQ ID NO:213), DOM4-129-44 (SEQ ID NO:214), DOM4-131 (SEQ ID NO:347), DOM4-132 (SEQ ID NO:348), y DOM4-133 (SEQ ID NO:349).

14. El monómero de dAb de la reivindicación 1, en donde este monómero de dAb se enlaza con el IL-1R1 humano con una afinidad (KD) de aproximadamente 300 nM a aproximadamente 5 pM, como se determina mediante resonancia de plasmón superficial.

15. Un ligando que comprende un monómero de dAb de acuerdo con cualquiera de las reivindicaciones 1 a 14, y una fracción que prolonga la vida media.

16. El ligando de la reivindicación 15, en donde la fracción que prolonga la vida media mencionada es una fracción de polialquilenglicol, albúmina de suero o un fragmento de la misma, un receptor de transferrina o una porción de enlace de transferrina del mismo, o un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de enlace para un polipéptido que mejora la vida mediante *in vivo*.

17. El ligando de la reivindicación 16, en donde la fracción que prolonga la vida media mencionada es una fracción de polietilenglicol.

18. El ligando de la reivindicación 16, en donde la fracción que prolonga la vida media es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de enlace para albúmina de suero o para el receptor de Fc neonatal.

19. El ligando de la reivindicación 18, en donde el anticuerpo o el fragmento de anticuerpo mencionado es un fragmento de anticuerpo, y el fragmento de anticuerpo mencionado es un único dominio variable de inmunoglobulina.

20. El ligando de la reivindicación 19, en donde el único dominio variable de inmunoglobulina mencionado compite por el enlace con la albúmina de suero humana, con un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM7m-16 (SEQ ID NO:723),

DOM7m-12 (SEQ ID NO:724), DOM7m-26 (SEQ ID NO:725), DOM7r-l (SEQ ID NO.726), DOM7r-3 (SEQ ID NO:727), DOM7r-4 (SEQ ID NO:728), DOM7r-5 (SEQ ID NO:729), DOM7r-7 (SEQ ID NO:730), DOM7r-8 (SEQ ID NO.731), DOM7h-2 (SEQ ID NO:732), DOM7h-3 (SEQ ID NO:733), DOM7h-4 (SEQ ID NO:734), DOM7h-6 (SEQ ID NO:735), DOM7h-l (SEQ ID NO:736), DOM7h-7 (SEQ ID NO.737), DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), DOM7r-13 (SEQ ID NO:747), DOM7r-14 (SEQ ID NO:748), DOM7h-22 (SEQ ID NO:739), DOM7h-23 (SEQ ID NO.740), DOM7h-24 (SEQ ID NO.741), DOM7h-25 (SEQ ID NO.-742), DOM7h-26 (SEQ ID NO:743), DOM7h-21 (SEQ ID NO:744), DOM7h-27 (SEQ ID NO:745), DOM7r-15 (SEQ ID NO.749), DOM7r-16 (SEQ ID NO:750), DOM7r-17 (SEQ ID NO:751), DOM7r-18 (SEQ ID NO:752), DOM7r-19 (SEQ ID NO:753), DOM7r-20 (SEQ ID NO:754), DOM7r-21 (SEQ ID NO:755), DOM7r-22 (SEQ ID NO:756), DOM7r-23 (SEQ ID NO:757), DOM7r-24 (SEQ ID NO:758), DOM7r-25 (SEQ ID NO:759), DOM7r-26 (SEQ ID NO:760), DOM7r-27 (SEQ ID NO:761), DOM7r-28 (SEQ ID NO:762), DOM7r-29 (SEQ ID NO:763), DOM7r-30 (SEQ ID NO:764), DOM7r-31 (SEQ ID NO:765), DOM7r-32 (SEQ ID NO:766), y DOM7r-33 (SEQ ID NO:767).

21. El ligando de la reivindicación 20, en donde el único dominio variable de inmunoglobulina mencionado se enlaza con la albúmina de suero humana, y comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos el 90 por ciento con la secuencia de aminoácidos de un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM7m-

16 (SEQ ID NO:723), DOM7m-12 (SEQ ID NO:724), DOM7m-26 (SEQ ID NO:725), DOM7r-I (SEQ ID NO:726), DOM7r-3 (SEQ ID NO:727), DOM7r-4 (SEQ ID NO.728), DOM7r-5 (SEQ ID NO:729), DOM7r-7 (SEQ ID NO:730), DOM7r-8 (SEQ ID NO:731), DOM7h-2 (SEQ ID NO:732), DOM7h-3 (SEQ ID NO:733), DOM7h-4 (SEQ ID NO:734), DOM7h-6 (SEQ ID NO:735), DOM7h-I (SEQ ID NO:736), DOM7h-7 (SEQ ID NO:737), DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), DOM7r-13 (SEQ ID NO:747), DOM7r-14 (SEQ ID NO:748), DOM7h-22 (SEQ ID NO:739), DOM7h-23 (SEQ ID NO:740), DOM7h-24 (SEQ ID NO:741), DOM7h-25 (SEQ ID NO:742), DOM7h-26 (SEQ ID NO:743), DOM7h-21 (SEQ ID NO:744), DOM7h-27 (SEQ ID NO:745), DOM7r-15 (SEQ ID NO:749), DOM7r-16 (SEQ ID NO:750), DOM7r-17 (SEQ ID NO:751), DOM7r-18 (SEQ ID NO:752), DOM7r-19 (SEQ ID NO:753), DOM7r-20 (SEQ ID NO:754), DOM7r-21 (SEQ ID NO.-755), DOM7r-22 (SEQ ID NO:756), DOM7r-23 (SEQ ID NO.757), DOM7r-24 (SEQ ID NO:758), DOM7r-25 (SEQ ID NO:759), DOM7r-26 (SEQ ID NO:760), DOM7r-27 (SEQ ID NO:761), DOM7r-28 (SEQ ID NO.762), DOM7r-29 (SEQ ID NO:763), DOM7r-30 (SEQ ID NO:764), DOM7r-31 (SEQ ID NO:765), DOM7r-32 (SEQ ID NO:766), y DOM7r-33 (SEQ ID NO:767).

22. Un ligando que comprende un monómero de dAb que tiene especificidad de enlace para IL-1R1, e inhibe el enlace de IL-1 con el receptor, pero que no inhibe el enlace de IL-1ra con el IL-1R1, en donde este monómero de dAb se selecciona a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1) y DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2).

23. El ligando de la reivindicación 22, en donde este ligando es un monómero de dAb.

24. El ligando de la reivindicación 22, en donde este ligando es un homodímero, homotrímero, u homo-oligómero del monómero de dAb mencionado.

25. El ligando de la reivindicación 22, en donde este ligando es un heterodímero, heterotrímero, o hetero-oligómero, y comprende DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1) y DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2).

26. El ligando de la reivindicación 22, el cual comprende además un monómero de dAb que se enlaza co la albúmina de suero.

27. El ligando de la reivindicación 26, en donde este monómero de dAb que se enlaza con la albúmina de suero, es el DOM7h-8 (SEQ ID NO:746).

28. El ligando de la reivindicación 27, en donde este ligando comprende DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1) y DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), o comprende DOM-122-24 (SEQ ID NO:2) y DOM7h-8 (SEQ ID NO:746).

29. Un ligando que comprende un monómero de dAb que tiene especificidad de enlace para IL-1R1, e inhibe el enlace de IL-1 con el receptor, pero que no inhibe el enlace de IL-1ra con el IL-1R1, y un monómero de dAb que tiene especificidad de enlace para el TNFR1.

30. El ligando de la reivindicación 29, en donde el monómero de dAb mencionado que tiene especificidad de enlace

para IL-1R1, e inhibe el enlace de la IL-1 y de la IL-1ra con el IL-1R1, compite por el enlace con el IL-1R1 con un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO.103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127), DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID

NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165), DOM4-1 (SEQ ID NO:8), DOM4-2 (SEQ ID NO:9), DOM4-3 (SEQ ID NO:10), DOM4-4 (SEQ ID NO:11), DOM4-5 (SEQ ID NO:12), DOM4-6 (SEQ ID NO:13), DOM4-7 (SEQ ID NO:14), DOM4-8 (SEQ ID NO:15), DOM4-9 (SEQ ID NO:16), DOM4-10 (SEQ ID NO:17), DOM4-11 (SEQ ID NO:18), DOM4-12 (SEQ ID NO:19), DOM4-13 (SEQ ID NO:20), DOM4-14 (SEQ ID NO:21), DOM4-15 (SEQ ID NO:22), DOM4-20 (SEQ ID NO:23), DOM4-21 (SEQ ID NO:24), DOM4-22 (SEQ ID NO:25), DOM4-23 (SEQ ID NO:26), DOM4-25 (SEQ ID NO:27), DOM4-26 (SEQ ID NO:28), DOM4-27 (SEQ ID NO:29), DOM4-28 (SEQ ID NO:30), DOM4-29 (SEQ ID NO:31), DOM4-31 (SEQ ID NO:32), DOM4-32 (SEQ ID NO:33), DOM4-33 (SEQ ID NO:34), DOM4-34 (SEQ ID

NO:35), DOM4-36 (SEQ ID NO:36), DOM4-37 (SEQ ID NO:37), DOM4-38 (SEQ ID NO:38), DOM4-39 (SEQ ID NO:39), DOM4-40 (SEQ ID NO:40), DOM4-41 (SEQ ID NO:41), DOM4-42 (SEQ ID NO:42), DOM4-44 (SEQ ID NO:43), DOM4-45 (SEQ ID NO:44), DOM4-46 (SEQ ID NO:45), DOM4-49 (SEQ ID NO:46), DOM4-50 (SEQ ID NO:47), DOM4-74 (SEQ ID NO.48), DOM4-75 (SEQ ID NO:49), DOM4-76 (SEQ ID NO:50), DOM4-78 (SEQ ID NO:51), DOM4-79 (SEQ ID NO:52), DOM4-80 (SEQ ID NO:53), DOM4-81 (SEQ ID NO:54), DOM4-82 (SEQ ID NO:55), DOM4-83 (SEQ ID NO:56), DOM4-84 (SEQ ID NO:57), DOM4-85 (SEQ ID NO:58), DOM4-86 (SEQ ID NO:59), DOM4-87 (SEQ ID NO:60), DOM4-88 (SEQ ID NO.61), DOM4-89 (SEQ ID NO:62), DOM4-90 (SEQ ID NO:63), DOM4-91 (SEQ ID NO.64), DOM4-92 (SEQ ID NO:65), DOM4-93 (SEQ ID NO:66), DOM4-94 (SEQ ID NO:67), DOM4-95 (SEQ ID NO:68), DOM4-96 (SEQ ID NO:69), DOM4-97 (SEQ ID NO:70), DOM4-98 (SEQ ID NO:71), DOM4-99 (SEQ ID NO:72), DOM4-100 (SEQ ID NO:73), DOM4-101 (SEQ ID NO:74), DOM4-102 (SEQ ID NO:75), DOM4-103 (SEQ ID NO:76), DOM4-104 (SEQ ID NO:77), DOM4-105 (SEQ ID NO:78), DOM4-106 (SEQ ID NO:79), DOM4-107 (SEQ ID NO:80), DOM4-108 (SEQ ID NO:81), DOM4-109 (SEQ ID NO:82), DOM4-110 (SEQ ID NO:83), DOM4-111 (SEQ ID NO:84), DOM4-112 (SEQ ID NO:85), DOM4-113 (SEQ ID NO:86), DOM4-114 (SEQ ID NO:87), DOM4-115 (SEQ ID NO:88), DOM4-116 (SEQ ID NO:89), DOM4-117 (SEQ ID NO:90), DOM4-118 (SEQ ID NO:91), DOM4-119 (SEQ ID NO:92), DOM4-120 (SEQ ID NO.93),

DOM4-121 (SEQ ID NO.94), DOM4-123 (SEQ ID NO:166), DOM4-124 (SEQ ID NO:167) DOM4-125 (SEQ ID NO:168), DOM4-126 (SEQ ID NO:169), DOM4-127 (SEQ ID NO:170), DOM4-128 (SEQ ID NO:171), DOM4-129 (SEQ ID NO:172), DOM4-129-1 (SEQ ID NO:173,) DOM4-129-2 (SEQ ID NO:174), DOM4-129-3 (SEQ ID NO:175), DOM4-129-4 (SEQ ID NO:176), DOM4-129-5 (SEQ ID NO:177), DOM4-129-6 (SEQ ID NO:178), DOM4-129-7 (SEQ ID NO:179), DOM4-129-8 (SEQ ID NO:180), DOM4-129-9 (SEQ ID NO:181), DOM4-129-10 (SEQ ID NO:182), DOM4-129-11 (SEQ ID NO:183), DOM4-129-12 (SEQ ID NO:184), DOM4-129-13 (SEQ ID NO:185), DOM4-129-14 (SEQ ID NO:186), DOM4-129-15 (SEQ ID NO:187), DOM4-129-16 (SEQ ID NO:188), DOM4-129-17 (SEQ ID NO:189), DOM4-129-18 (SEQ ID NO:190), DOM4-129-19 (SEQ ID NO:191), DOM4-129-20 (SEQ ID NO:192), DOM4-129-21 (SEQ ID NO:193), DOM4-129-22 (SEQ ID NO:194), DOM4-129-23 (SEQ ID NO:195), DOM4-129-24 (SEQ ID NO:196), DOM4-129-25 (SEQ ID NO:197), DOM4-129-26 (SEQ ID NO:198), DOM4-129-27 (SEQ ID NO:199), DOM4-129-28 (SEQ ID NO:200), DOM4-129-29 (SEQ ID NO:201), DOM4-129-31 (SEQ ID NO:202), DOM4-129-32 (SEQ ID NO:203), DOM4-129-33 (SEQ ID NO.204), DOM4-129-34 (SEQ ID NO:205), DOM4-129-35 (SEQ ID NO:206), DOM4-129-37 (SEQ ID NO:207), DOM4-129-38 (SEQ ID NO:208), DOM4-129-39 (SEQ ID NO:209), DOM4-129-40 (SEQ ID NO:210), DOM4-129-41 (SEQ ID NO:211), DOM4-129-42 (SEQ ID NO:212), DOM4-129-43 (SEQ ID NO:213), DOM4-129-44 (SEQ ID NO:214), DOM4-131 (SEQ ID NO:347), DOM4-132 (SEQ ID NO:348),

y DOM4-133 (SEQ ID NO:349).

31. El ligando de la reivindicación 30, en donde el monómero de dAb mencionado que tiene especificidad de enlace para IL-1R1, e inhibe el enlace de la IL-1 y de la IL-1ra con el IL-1R1, comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento con la secuencia de aminoácidos de un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1), DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2), DOM4-122 (SEQ ID NO:95), DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96), DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97), DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98), DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99), DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100), DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101), DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102), DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103), DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104), DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105), DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106), DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107), DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108), DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109), DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110), DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111), DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112), DOM4-122-18 (SEQ ID NO.113), DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114), DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115), DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116), DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117), DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118), DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119), DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120), DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121), DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122), DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123), DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124), DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125), DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126), DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127),

DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128), DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129), DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130), DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131), DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132), DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133), DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134), DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135), DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136), DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137), DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138), DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139), DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140), DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141), DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142), DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143), DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144), DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145), DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146), DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147), DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148), DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149), DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150), DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151), DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152), DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153), DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154), DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155), DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156), DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157), DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158), DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159), DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160), DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161), DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162), DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163), DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164), DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165), DOM4-1 (SEQ ID NO:8), DOM4-2 (SEQ ID NO:9), DOM4-3 (SEQ ID NO:10), DOM4-4 (SEQ ID NO:11), DOM4-5 (SEQ ID NO:12), DOM4-6 (SEQ ID NO:13), DOM4-7 (SEQ ID NO:14), DOM4-8 (SEQ ID NO:15), DOM4-9 (SEQ ID NO:16), DOM4-10 (SEQ ID NO:17), DOM4-11 (SEQ ID NO:18), DOM4-12 (SEQ ID NO:19), DOM4-13 (SEQ ID NO:20), DOM4-14 (SEQ ID NO:21), DOM4-15 (SEQ ID NO:22), DOM4-20

(SEQ ID NO:23), DOM4-21 (SEQ ID NO:24), DOM4-22 (SEQ ID NO:25), DOM4-23 (SEQ ID NO:26), DOM4-25 (SEQ ID NO:27), DOM4-26 (SEQ ID NO:28), DOM4-27 (SEQ ID NO:29), DOM4-28 (SEQ ID NO:30), DOM4-29 (SEQ ID NO:31), DOM4-31 (SEQ ID NO:32), DOM4-32 (SEQ ID NO:33), DOM4-33 (SEQ ID NO:34), DOM4-34 (SEQ ID NO:35), DOM4-36 (SEQ ID NO:36), DOM4-37 (SEQ ID NO:37), DOM4-38 (SEQ ID NO:38), DOM4-39 (SEQ ID NO:39), DOM4-40 (SEQ ID NO:40), DOM4-41 (SEQ ID NO:41), DOM4-42 (SEQ ID NO:42), DOM4-44 (SEQ ID NO:43), DOM4-45 (SEQ ID NO:44), DOM4-46 (SEQ ID NO:45), DOM4-49 (SEQ ID NO:46), DOM4-50 (SEQ ID NO:47), DOM4-74 (SEQ ID NO:48), DOM4-75 (SEQ ID NO:49), DOM4-76 (SEQ ID NO:50), DOM4-78 (SEQ ID NO:51), DOM4-79 (SEQ ID NO:52), DOM4-80 (SEQ ID NO:53), DOM4-81 (SEQ ID NO:54), DOM4-82 (SEQ ID NO:55), DOM4-83 (SEQ ID NO:56), DOM4-84 (SEQ ID NO:57), DOM4-85 (SEQ ID NO:58), DOM4-86 (SEQ ID NO:59), DOM4-87 (SEQ ID NO:60), DOM4-88 (SEQ ID NO:61), DOM4-89 (SEQ ID NO:62), DOM4-90 (SEQ ID NO:63), DOM4-91 (SEQ ID NO:64), DOM4-92 (SEQ ID NO:65), DOM4-93 (SEQ ID NO:66), DOM4-94 (SEQ ID NO:67), DOM4-95 (SEQ ID NO:68), DOM4-96 (SEQ ID NO:69), DOM4-97 (SEQ ID NO:70), DOM4-98 (SEQ ID NO:71), DOM4-99 (SEQ ID NO:72), DOM4-100 (SEQ ID NO:73), DOM4-101 (SEQ ID NO:74), DOM4-102 (SEQ ID NO:75), DOM4-103 (SEQ ID NO:76), DOM4-104 (SEQ ID NO:77), DOM4-105 (SEQ ID NO:78), DOM4-106 (SEQ ID NO:79), DOM4-107 (SEQ ID NO:80), DOM4-108 (SEQ ID

NO:81), DOM4-109 (SEQ ID NO:82), DOM4-110 (SEQ ID NO:83), DOM4-111 (SEQ ID NO:84), DOM4-112 (SEQ ID NO:85), DOM4-113 (SEQ ID NO:86), DOM4-114 (SEQ ID NO:87), DOM4-115 (SEQ ID NO:88), DOM4-116 (SEQ ID NO:89), DOM4-117 (SEQ ID NO:90), DOM4-118 (SEQ ID NO:91), DOM4-119 (SEQ ID NO:92), DOM4-120 (SEQ ID NO:93), DOM4-121 (SEQ ID NO:94), DOM4-123 (SEQ ID NO:166), DOM4-124 (SEQ ID NO:167) DOM4-125 (SEQ ID NO:168), DOM4-126 (SEQ ID NO:169), DOM4-127 (SEQ ID NO:170), DOM4-128 (SEQ ID NO:171), DOM4-129 (SEQ ID NO:172), DOM4-129-1 (SEQ ID NO-.173,) DOM4-129-2 (SEQ ID NO:174), DOM4-129-3 (SEQ ID NO:175), DOM4-129-4 (SEQ ID NO:176), DOM4-129-5 (SEQ ID NO:177), DOM4-129-6 (SEQ ID NO-.178), DOM4-129-7 (SEQ ID NO:179), DOM4-129-8 (SEQ ID NO:180), DOM4-129-9 (SEQ ID NO:181), DOM4-129-10 (SEQ ID NO:182), DOM4-129-11 (SEQ ID NO:183), DOM4-129-12 (SEQ ID NO:184), DOM4-129-13 (SEQ ID NO:185), DOM4-129-14 (SEQ ID NO:186), DOM4-129-15 (SEQ ID NO:187), DOM4-129-16 (SEQ ID NO:188), DOM4-129-17 (SEQ ID NO:189), DOM4-129-18 (SEQ ID NO:190), DOM4-129-19 (SEQ ID NO:191), DOM4-129-20 (SEQ ID NO:192), DOM4-129-21 (SEQ ID NO:193), DOM4-129-22 (SEQ ID NO:194), DOM4-129-23 (SEQ ID NO:195), DOM4-129-24 (SEQ ID NO:196), DOM4-129-25 (SEQ ID NO:197), DOM4-129-26 (SEQ ID NO:198), DOM4-129-27 (SEQ ID NO:199), DOM4-129-28 (SEQ ID NO:200), DOM4-129-29 (SEQ ID NO:201), DOM4-129-31 (SEQ ID NO:202), DOM4-129-32 (SEQ ID NO:203), DOM4-129-33 (SEQ ID NO:204), DOM4-129-34 (SEQ ID

NO:205), DOM4-129-35 (SEQ ID NO:206), DOM4-129-37 (SEQ ID NO:207), DOM4-129-38 (SEQ ID NO:208), DOM4-129-39 (SEQ ID NO:209), DOM4-129-40 (SEQ ID NO:210), DOM4-129-41 (SEQ ID NO:211), DOM4-129-42 (SEQ ID NO:212), DOM4-129-43 (SEQ ID NO:213), DOM4-129-44 (SEQ ID NO:214), DOM4-131 (SEQ ID NO:347), DOM4-132 (SEQ ID NO-.348), y DOM4-133 (SEQ ID NO:349).

32. El ligando de cualquiera de las reivindicaciones 29 a 31, en donde el monómero de dAb mencionado tiene especificidad de enlace para TNFR1, y compite por el enlace con el TNFR1 con un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en TAR2h-12 (SEQ ID NO:785), TAR2h-13 (SEQ ID NO:786), TAR2h-14 (SEQ ID NO:787), TAR2h-16 (SEQ ID NO:788), TAR2h-17 (SEQ ID NO:789), TAR2h-18 (SEQ ID NO:790), TAR2h-19 (SEQ ID NO:791), TAR2h-20 (SEQ ID NO:792), TAR2h-21 (SEQ ID NO:793), TAR2h-22 (SEQ ID NO:794), TAR2h-23 (SEQ ID NO:795), TAR2h-24 (SEQ ID NO:796), TAR2h-25 (SEQ ID NO:797), TAR2h-26 (SEQ ID NO:798), TAR2h-27 (SEQ ID NO:799), TAR2h-29 (SEQ ID NO:800), TAR2h-30 (SEQ ID NO:801), TAR2h-32 (SEQ ID NO:802), TAR2h-33 (SEQ ID NO:803), TAR2h-10-1 (SEQ ID NO:804), TAR2h-10-2 (SEQ ID NO:805), TAR2h-10-3 (SEQ ID NO:806), TAR2h-10-4 (SEQ ID NO:807), TAR2h-10-5 (SEQ ID NO:808), TAR2h-10-6 (SEQ ID NO:809), TAR2h-10-7 (SEQ ID NO:810), TAR2h-10-8 (SEQ ID NO:811), TAR2h-10-9 (SEQ ID NO:812), TAR2h-10-10 (SEQ ID NO:813), TAR2h-10-11 (SEQ ID NO:814), TAR2h-10-12 (SEQ ID

NO:815),TAR2h-10-13 (SEQ ID NO:816), TAR2h-10-14 (SEQ ID NO:817), TAR2h-10-15 (SEQ ID NO:818), TAR2h-10-16 (SEQ ID NO:819), TAR2h-10-17 (SEQ ID NO:820), TAR2h-10-18 (SEQ ID NO:821), TAR2h-10-19 (SEQ ID NO:822), TAR2h-10-20 (SEQ ID NO:823), TAR2h-10-21 (SEQ ID NO:824), TAR2h-10-22 (SEQ ID NO:825), TAR2h-10-27 (SEQ ID NO:826), TAR2h-10-29 (SEQ ID NO:827), TAR2h-10-31 (SEQ ID NO:828), TAR2h-10-35 (SEQ ID NO:829), TAR2h-10-36 (SEQ ID NO:830), TAR2h-10-37 (SEQ ID NO.831), TAR2h-10-38 (SEQ ID NO:832), TAR2h-10-45 (SEQ ID NO:833), TAR2h-10-47 (SEQ ID NO:834), TAR2h-10-48 (SEQ ID NO:835), TAR2h-10-57 (SEQ ID NO:836), TAR2h-10-56 SEQ ID NO.837), TAR2h-10-58 (SEQ ID NO:838), TAR2h-10-66 (SEQ ID NO:839), TAR2h-10-64 (SEQ ID NO:840), TAR2h-10-65 (SEQ ID NO:841), TAR2h-10-68 (SEQ ID NO:842), TAR2h-10-69 (SEQ ID NO:843), TAR2h-10-67 (SEQ ID NO :844), TAR2h-10-61 (SEQ ID NO:845), TAR2h-10-62 (SEQ ID NO:846), TAR2h-10-63 (SEQ ID NO.847), TAR2h-10-60 (SEQ ID NO:848), TAR2h-10-55 (SEQ ID NO:849), TAR2h-10-59 (SEQ ID NO:850), TAR2h-10-70 (SEQ ID NO:851), TAR2h-34 (SEQ ID NO:852), TAR2h-35 (SEQ ID NO:853), TAR2h-36 (SEQ ID NO.854), TAR2h-37 (SEQ ID NO:855), TAR2h-38 (SEQ ID NO:856), TAR2h-39 (SEQ ID NO:857), TAR2h-40 (SEQ ID NO:858), TAR2h-41 (SEQ ID NO:859), TAR2h-42 (SEQ ID NO:860), TAR2h-43 (SEQ ID NO:861), TAR2h-44 (SEQ ID NO:862), TAR2h-45 (SEQ ID NO:863), TAR2h-47 (SEQ ID NO:864), TAR2h-48 (SEQ ID NO:865), TAR2h-50 (SEQ ID NO:866), TAR2h-51 (SEQ ID NO:867),

TAR2h-66 (SEQ ID NO:868), TAR2h-67 (SEQ ID NO:869), TAR2h-68 (SEQ ID NO:870), TAR2h-70 (SEQ ID NO:871), TAR2h-71 (SEQ ID NO:872), TAR2h-72 (SEQ ID NO:873), TAR2h-73 (SEQ ID NO:874), TAR2h-74 (SEQ ID NO:875), TAR2h-75 (SEQ ID NO:876), TAR2h-76 (SEQ ID NO:877), TAR2h-77 (SEQ ID NO:878), TAR2h-78 (SEQ ID NO:879), TAR2h-79 (SEQ ID NO:880), TAR2h-15 (SEQ ID NO:881), TAR2h-131-8 (SEQ ID NO:882), TAR2h-131-24 (SEQ ID NO:883), TAR2h-15-8 (SEQ ID NO:884), TAR2h-15-8-1 (SEQ ID NO:885), TAR2h-15-8-2 (SEQ ID NO:886), TAR2h-185-23 (SEQ ID NO:887), TAR2h-154-10-5 (SEQ ID NO:888), TAR2h-14-2 (SEQ ID NO:889), TAR2h-151-8 (SEQ ID NO:890), TAR2h-152-7 (SEQ ID NO:891), TAR2h-35-4 (SEQ ID NO:892), TAR2h-154-7 (SEQ ID NO:893), TAR2h-80 (SEQ ID NO:894), TAR2h-81 (SEQ ID NO:895), TAR2h-82 (SEQ ID NO:896), TAR2h-83 (SEQ ID NO:897), TAR2h-84 (SEQ ID NO:898), TAR2h-85 (SEQ ID NO:899), TAR2h-86 (SEQ ID NO:900), TAR2h-87 (SEQ ID NO:901), TAR2h-88 (SEQ ID NO:902), TAR2h-89 (SEQ ID NO:903), TAR2h-90 (SEQ ID NO:904), TAR2h-91 (SEQ ID NO:905), TAR2h-92 (SEQ ID NO:906), TAR2h-93 (SEQ ID NO:907), TAR2h-94 (SEQ ID NO:908), TAR2h-95 (SEQ ID NO:909), TAR2h-96 (SEQ ID NO:910), TAR2h-97 (SEQ ID NO:911), TAR2h-99 (SEQ ID NO:912), TAR2h-100 (SEQ ID NO:913), TAR2h-101 (SEQ ID NO:914), TAR2h-102 (SEQ ID NO:915), TAR2h-103 (SEQ ID NO:916), TAR2h-104 (SEQ ID NO:917), TAR2h-105 (SEQ ID NO:918), TAR2h-106 (SEQ ID NO:919), TAR2h-107 (SEQ ID NO:920), TAR2h-108 (SEQ ID NO:921), TAR2h-109 (SEQ ID

NO:922), TAR2h-110 (SEQ ID NO:923), TAR2h-111 (SEQ ID NO:924), TAR2h-112 (SEQ ID NO:925), TAR2h-113 (SEQ ID NO:926), TAR2h-114 (SEQ ID NO:927), TAR2h-115 (SEQ ID NO:928), TAR2h-116 (SEQ ID NO:929), TAR2h-117 (SEQ ID NO:930), TAR2h-118 (SEQ ID NO:931), TAR2h-119 (SEQ ID NO:932), TAR2h-120 (SEQ ID NO:933), TAR2h-121 (SEQ ID NO:934), TAR2h-122 (SEQ ID NO:935), TAR2h-123 (SEQ ID NO:936), TAR2h-124 (SEQ ID NO:937), TAR2h-125 (SEQ ID NO:938), TAR2h-126 (SEQ ID NO:939), TAR2h-127 (SEQ ID NO:940), TAR2h-128 (SEQ ID NO:941), TAR2h-129 (SEQ ID NO:942), TAR2h-130 (SEQ ID NO:943), TAR2h-131 (SEQ ID NO:944), TAR2h-132 (SEQ ID NO:945), TAR2h-133 (SEQ ID NO:946), TAR2h-151 (SEQ ID NO:947), TAR2h-152 (SEQ ID NO:948), TAR2h-153 (SEQ ID NO:949), TAR2h-154 (SEQ ID NO:950), TAR2h-159 (SEQ ID NO:951), TAR2h-165 (SEQ ID NO:952), TAR2h-166 (SEQ ID NO:953), TAR2h-168 (SEQ ID NO:954), TAR2h-171 (SEQ ID NO:955), TAR2h-172 (SEQ ID NO:956), TAR2h-173 (SEQ ID NO:957), TAR2h-174 (SEQ ID NO:958), TAR2h-176 (SEQ ID NO:959), TAR2h-178 (SEQ ID NO:960), TAR2h-201 (SEQ ID NO:961), TAR2h-202 (SEQ ID NO:962), TAR2h-203 (SEQ ID NO:963), TAR2h-204 (SEQ ID NO:964), TAR2h-185-25 (SEQ ID NO:965), TAR2h-154-10 SEQ ID NO:966), TAR2h-205 (SEQ ID NO:967), TAR2h-10 (SEQ ID NO:968), TAR2h-5 (SEQ ID NO:969), TAR2h-5d1 (SEQ ID NO:970), TAR2h-5d2 (SEQ ID NO:971), TAR2h-5d3 (SEQ ID NO:972), TAR2h-5d4 (SEQ ID

NO:973), TAR2h-5d5 (SEQ ID NO:974), TAR2h-5d6 (SEQ ID NO:975), TAR2h-5d7 (SEQ ID NO:976), TAR2h-5d8 (SEQ ID NO:977), TAR2h-5d9 (SEQ ID NO:978), TAR2h-5d10 (SEQ ID NO:979), TAR2h-5d11 (SEQ ID NO:980), TAR2h-5d12 (SEQ ID NO:981), y TAR2h-5d13 (SEQ ID NO:982).

33. El ligando de la reivindicación 32, en donde el monómero de dAb mencionado tiene especificidad de enlace para TNFR1, y comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos aproximadamente el 90 por ciento con la secuencia de aminoácidos de un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en TAR2h-12 (SEQ ID NO:785), TAR2h-13 (SEQ ID NO:786), TAR2h-14 (SEQ ID NO:787), TAR2h-16 (SEQ ID NO:788), TAR2h-17 (SEQ ID NO:789), TAR2h-18 (SEQ ID NO:790), TAR2h-19 (SEQ ID NO:791), TAR2h-20 (SEQ ID NO:792), TAR2h-21 (SEQ ID NO:793), TAR2h-22 (SEQ ID NO:794), TAR2h-23 (SEQ ID NO:795), TAR2h-24 (SEQ ID NO:796), TAR2h-25 (SEQ ID NO:797), TAR2h-26 (SEQ ID NO:798), TAR2h-27 (SEQ ID NO:799), TAR2h-29 (SEQ ID NO:800), TAR2h-30 (SEQ ID NO:801), TAR2h-32 (SEQ ID NO:802), TAR2h-33 (SEQ ID NO:803), TAR2h-10-I (SEQ ID NO:804), TAR2h-10-2 (SEQ ID NO:805), TAR2h-10-3 (SEQ ID NO:806), TAR2h-10-4 (SEQ ID NO:807), TAR2h-10-5 (SEQ ID NO:808), TAR2h-10-6 (SEQ ID NO:809), TAR2h-10-7 (SEQ ID NO:810), TAR2h-10-8 (SEQ ID NO:81 I), TAR2h-10-9 (SEQ ID NO:812), TAR2h-10-10 (SEQ ID NO:813), TAR2h-10-I I (SEQ ID NO:814), TAR2h-10-12 (SEQ ID NO:815), TAR2h-10-13 (SEQ ID

NO:816), TAR2h-10-14 (SEQ ID NO:817), TAR2h-10-15 (SEQ ID NO:818), TAR2h-10-16 (SEQ ID NO:819), TAR2h-10-17 (SEQ ID NO:820), TAR2h-10-18 (SEQ ID NO:821), TAR2h-10-19 (SEQ ID NO:822), TAR2h-10-20 (SEQ ID NO:823), TAR2h-10-21 (SEQ ID NO:824), TAR2h-10-22 (SEQ ID NO:825), TAR2h-10-27 (SEQ ID NO:826), TAR2h-10-29 (SEQ ID NO: 827), TAR2h-10-31 (SEQ ID NO:828), TAR2h-10-35 (SEQ ID NO:829), TAR2h-10-36 (SEQ ID NO:830), TAR2h-10-37 (SEQ ID NO:831), TAR2h-10~ 38 (SEQ ID NO:832), TAR2h-10-45 (SEQ ID NO:833), TAR2h-10-47 (SEQ ID NO:834), TAR2h-10-48 (SEQ ID NO:835), TAR2h-10-57 (SEQ ID NO:836), TAR2h-10-56 SEQ ID NO:837), TAR2h-10-58 (SEQ ID NO:838), TAR2h-10-66 (SEQ ID NO:839), TAR2h-10-64 (SEQ ID NO:840), TAR2h-10-65 (SEQ ID NO:841), TAR2h-10-68 (SEQ ID NO:842), TAR2h-10-69 (SEQ ID NO:843), TAR2h-10-67 (SEQ ID NO:844), TAR2h-10-61 (SEQ ID NO:845), TAR2h-10-62 (SEQ ID NO:846), TAR2h-10-63 (SEQ ID NO:847), TAR2h-10-60 (SEQ ID NO:848), TAR2h-10-55 (SEQ ID NO:849), TAR2h-10-59 (SEQ ID NO:850), TAR2h-10-70 (SEQ ID NO:851), TAR2h-34 (SEQ ID NO:852), TAR2h-35 (SEQ ID NO:853), TAR2h-36 (SEQ ID NO:854), TAR2h-37 (SEQ ID NO:855), TAR2h-38 (SEQ ID NO:856), TAR2h-39 (SEQ ID NO:857), TAR2h-40 (SEQ ID NO:858), TAR2h-41 (SEQ ID NO:859), TAR2h-42 (SEQ ID NO:860), TAR2h-43 (SEQ ID NO:861), TAR2h-44 (SEQ ID NO:862), TAR2h-45 (SEQ ID NO:863), TAR2h-47 (SEQ ID NO:864), TAR2h-48 (SEQ ID NO:865), TAR2h-50 (SEQ ID NO:866), TAR2h-51 (SEQ ID NO:867), TAR2h-66 (SEQ ID NO:868),

TAR2h-67 (SEQ ID NO:869), TAR2h-68 (SEQ ID NO:870), TAR2h-70 (SEQ ID NO:871), TAR2h-71 (SEQ ID NO:872), TAR2h-72 (SEQ ID NO:873), TAR2h-73 (SEQ ID NO:874), TAR2h-74 (SEQ ID NO:875), TAR2h-75 (SEQ ID NO:876), TAR2h-76 (SEQ ID NO:877), TAR2h-77 (SEQ ID NO:878), TAR2h-78 (SEQ ID NO:879), TAR2h-79 (SEQ ID NO:880), TAR2h-15 (SEQ ID NO:881), TAR2h-131-8 (SEQ ID NO:882), TAR2h-131-24 (SEQ ID NO:883), TAR2h-15-8 (SEQ ID NO:884), TAR2h-15-8-I (SEQ ID NO:885), TAR2h-15-8-2 (SEQ ID NO:886), TAR2h-185-23 (SEQ ID NO:887), TAR2h-154-10-5 (SEQ ID NO:888), TAR2h-14-2 (SEQ ID NO:889), TAR2h-151-8 (SEQ ID NO:890), TAR2h-152-7 (SEQ ID NO:891), TAR2h-35-4 (SEQ ID NO:892), TAR2h-154-7 (SEQ ID NO:893), TAR2h-80 (SEQ ID NO:894), TAR2h-81 (SEQ ID NO:895), TAR2h-82 (SEQ ID NO:896), TAR2h-83 (SEQ ID NO:897), TAR2h-84 (SEQ ID NO:898), TAR2h-85 (SEQ ID NO:899), TAR2h-86 (SEQ ID NO:900), TAR2h-87 (SEQ ID NO:901), TAR2h-88 (SEQ ID NO:902), TAR2h-89 (SEQ ID NO:903), TAR2h-90 (SEQ ID NO:904), TAR2h-91 (SEQ ID NO:905), TAR2h-92 (SEQ ID NO:906), TAR2h-93 (SEQ ID NO:907), TAR2h-94 (SEQ ID NO:908), TAR2h-95 (SEQ ID NO:909), TAR2h-96 (SEQ ID NO:910), TAR2h-97 (SEQ ID NO:911), TAR2h-99 (SEQ ID NO:912), TAR2h-100 (SEQ ID NO:913), TAR2h-101 (SEQ ID NO:914), TAR2h-102 (SEQ ID NO:915), TAR2h-103 (SEQ ID NO:916), TAR2h-104 (SEQ ID NO:917), TAR2h-105 (SEQ ID NO:918), TAR2h-106 (SEQ ID NO:919), TAR2h-107 (SEQ ID NO:920), TAR2h-108 (SEQ ID NO:921), TAR2h-109 (SEQ ID NO:922), TAR2h-110 (SEQ ID

NO:923), TAR2h-111 (SEQ ID NO:924), TAR2h-112 (SEQ ID NO:925), TAR2h-113 (SEQ ID NO:926), TAR2h-114 (SEQ ID NO:927), TAR2h-115 (SEQ ID NO:928), TAR2h-116 (SEQ ID NO:929), TAR2h-117 (SEQ ID NO:930), TAR2h-118 (SEQ ID NO:931), TAR2h-119 (SEQ ID NO:932), TAR2h-120 (SEQ ID NO:933), TAR2h-121 (SEQ ID NO:934), TAR2h-122 (SEQ ID NO:935), TAR2h-123 (SEQ ID NO:936), TAR2h-124 (SEQ ID NO:937), TAR2h-125 (SEQ ID NO:938), TAR2h-126 (SEQ ID NO:939), TAR2h-127 (SEQ ID NO:940), TAR2h-128 (SEQ ID NO:941), TAR2h-129 (SEQ ID NO:942), TAR2h-130 (SEQ ID NO:943), TAR2h-131 (SEQ ID NO:944), TAR2h-132 (SEQ ID NO:945), TAR2h-133 (SEQ ID NO:946), TAR2h-151 (SEQ ID NO:947), TAR2h-152 (SEQ ID NO:948), TAR2h-153 (SEQ ID NO:949), TAR2h-154 (SEQ ID NO:950), TAR2h-159 (SEQ ID NO:951), TAR2h-165 (SEQ ID NO:952), TAR2h-166 (SEQ ID NO:953), TAR2h-168 (SEQ ID NO:954), TAR2h-171 (SEQ ID NO:955), TAR2h-172 (SEQ ID NO:956), TAR2h-173 (SEQ ID NO:957), TAR2h-174 (SEQ ID NO:958), TAR2h-176 (SEQ ID NO:959), TAR2h-178 (SEQ ID NO:960), TAR2h-201 (SEQ ID NO:961), TAR2h-202 (SEQ ID NO:962), TAR2h-203 (SEQ ID NO:963), TAR2h-204 (SEQ ID NO:964), TAR2h-185-25 (SEQ ID NO:965), TAR2h-154-10 (SEQ ID NO:966), TAR2h-205 (SEQ ID NO:967), TAR2h-10 (SEQ ID NO:968), TAR2h-5 (SEQ ID NO:969), TAR2h-5d1 (SEQ ID NO:970), TAR2h-5d2 (SEQ ID NO:971), TAR2h-5d3 (SEQ ID NO:972), TAR2h-5d4 (SEQ ID NO:973), TAR2h-5d5

(SEQ ID NO:974), TAR2h-5d6 (SEQ ID NO:975), TAR2h-5d7 (SEQ ID NO:976), TAR2h-5d8 (SEQ ID NO:977), TAR2h-5d9 (SEQ ID NO:978), TAR2h-5d10 (SEQ ID NO:979), TAR2h-5d11 (SEQ ID NO:980), TAR2h-5d12 (SEQ ID NO:981), y TAR2h-5d13 (SEQ ID NO:982).

34. El ligando de cualquiera de las reivindicaciones 29 a 33, el cual además comprende una fracción que prolonga la vida media.

35. El ligando de la reivindicación 34, en donde la fracción que prolonga la vida media mencionada es una fracción de polialquilenglicol, albúmina de suero o un fragmento de la misma, un receptor de transferrina o una porción de enlace de transferrina del mismo, o un anticuerpo o fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de enlace para un polipéptido que mejora la vida media *in vivo*.

36. El ligando de la reivindicación 35, en donde la fracción que prolonga la vida media mencionada es una fracción de polietilenglicol.

37. El ligando de la reivindicación 35, en donde la fracción que prolonga la vida mencionada es un anticuerpo o un fragmento de anticuerpo que comprende un sitio de enlace para albúmina de suero o para el receptor de Fc neonatal.

38. El ligando de la reivindicación 37, en donde el anticuerpo o fragmento de anticuerpo mencionado es un fragmento de anticuerpo, y este fragmento de anticuerpo es un único dominio variable de inmunoglobulina.

39. El ligando de la reivindicación 38, en donde el único dominio variable de inmunoglobulina mencionado compite por el enlace con la albúmina de suero humana, con un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM7m-16 (SEQ ID NO:723), DOM7m-12 (SEQ ID NO:724), DOM7m-26 (SEQ ID NO:725), DOM7r-1 (SEQ ID NO:726), DOM7r-3 (SEQ ID NO:727), DOM7r-4 (SEQ ID NO:728), DOM7r-5 (SEQ ID NO:729), DOM7r-7 (SEQ ID NO:730), DOM7r-8 (SEQ ID NO:731), DOM7h-2 (SEQ ID NO:732), DOM7h-3 (SEQ ID NO:733), DOM7h-4 (SEQ ID NO:734), DOM7h-6 (SEQ ID NO:735), DOM7h-1 (SEQ ID NO:736), DOM7h-7 (SEQ ID NO:737), DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), DOM7r-13 (SEQ ID NO:747), DOM7r-14 (SEQ ID NO:748), DOM7h-22 (SEQ ID NO:739), DOM7h-23 (SEQ ID NO:740), DOM7h-24 (SEQ ID NO:741), DOM7h-25 (SEQ ID NO:742), DOM7h-26 (SEQ ID NO:743), DOM7h-21 (SEQ ID NO:744), DOM7h-27 (SEQ ID NO:745), DOM7r-15 (SEQ ID NO:749), DOM7r-16 (SEQ ID NO:750), DOM7r-17 (SEQ ID NO:751), DOM7r-18 (SEQ ID NO:752), DOM7r-19 (SEQ ID NO:753), DOM7r-20 (SEQ ID NO:754), DOM7r-21 (SEQ ID NO:755), DOM7r-22 (SEQ ID NO:756), DOM7r-23 (SEQ ID NO:757), DOM7r-24 (SEQ ID NO:758), DOM7r-25 (SEQ ID NO:759), DOM7r-26 (SEQ ID NO:760), DOM7r-27 (SEQ ID NO:761), DOM7r-28 (SEQ ID NO:762), DOM7r-29 (SEQ ID NO:763), DOM7r-30 (SEQ ID NO:764), DOM7r-31 (SEQ ID NO:765), DOM7r-32 (SEQ ID NO:766), y DOM7r-33 (SEQ ID NO:767).

40. El ligando de la reivindicación 39, en donde el único dominio variable de inmunoglobulina mencionado se enlaza con la

albúmina de suero humana, y comprende una secuencia de aminoácidos que tiene una identidad de secuencia de aminoácidos de cuando menos el 90 por ciento, con la secuencia de aminoácidos de un dAb seleccionado a partir del grupo que consiste en DOM7m-16 (SEQ ID NO:723), DOM7m-12 (SEQ ID NO:724), DOM7m-26 (SEQ ID NO:725), DOM7r-1 (SEQ ID NO:726), DOM7r-3 (SEQ ID NO:727), DOM7r-4 (SEQ ID NO:728), DOM7r-5 (SEQ ID NO:729), DOM7r-7 (SEQ ID NO:730), DOM7r-8 (SEQ ID NO:731), DOM7h-2 (SEQ ID NO:732), DOM7h-3 (SEQ ID NO:733), DOM7h-4 (SEQ ID NO:734), DOM7h-6 (SEQ ID NO:735), DOM7h-1 (SEQ ID NO:736), DOM7h-7 (SEQ ID NO:737), DOM7h-8 (SEQ ID NO:746), DOM7r-13 (SEQ ID NO:747), DOM7r-14 (SEQ ID NO:748), DOM7h-22 (SEQ ID NO:739), DOM7h-23 (SEQ ID NO:740), DOM7h-24 (SEQ ID NO:741), DOM7h-25 (SEQ ID NO:742), DOM7h-26 (SEQ ID NO:743), DOM7h-21 (SEQ ID NO:744), DOM7h-27 (SEQ ID NO:745), DOM7r-15 (SEQ ID NO:749), DOM7r-16 (SEQ ID NO:750), DOM7r-17 (SEQ ID NO:751), DOM7r-18 (SEQ ID NO:752), DOM7r-19 (SEQ ID NO:753), DOM7r-20 (SEQ ID NO:754), DOM7r-21 (SEQ ID NO:755), DOM7r-22 (SEQ ID NO:756), DOM7r-23 (SEQ ID NO:757), DOM7r-24 (SEQ ID NO:758), DOM7r-25 (SEQ ID NO:759), DOM7r-26 (SEQ ID NO:760), DOM7r-27 (SEQ ID NO:761), DOM7r-28 (SEQ ID NO:762), DOM7r-29 (SEQ ID NO:763), DOM7r-30 (SEQ ID NO:764), DOM7r-31 (SEQ ID NO:765), DOM7r-32 (SEQ ID NO:766), y DOM7r-33 (SEQ ID NO:767).

41. Un ácido nucleico aislado que codifica un monómero de dAb o ligando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

42. Un ácido nucleico recombinante que codifica un monómero de dAb o ligando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

43. Un vector que comprende un ácido nucleico que codifica un monómero de dAb o ligando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

44. El vector de la reivindicación 43, en donde este vector es un vector de expresión.

45. Una célula hospedera, la cual comprende un ácido nucleico recombinante de la reivindicación 42.

46. Una célula hospedera, la cual comprende un vector de la reivindicación 43 ó 44.

47. Un método para producir un monómero de dAb o un ligando que tiene una especificidad de enlace para IL-1R1, e inhibe el enlace de la IL-1 con el receptor, pero que no inhibe el enlace de la IL-1ra con el IL-1R1, el cual comprende mantener una célula hospedera de la reivindicación 45 bajo condiciones adecuadas para la expresión del ácido nucleico recombinante mencionado.

48. Un método para producir un monómero de dAb o un ligando que tiene especificidad de enlace para IL-1R1, y que inhibe el enlace de la IL-1 con el receptor, pero que no inhibe el enlace de la IL-1ra con el IL-1R1, el cual comprende mantener una célula hospedera de la reivindicación 46 bajo condiciones adecuadas para la expresión del vector mencionado.

49. Una composición farmacéutica, la cual comprende

un monómero de dAb o un ligando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40, y un vehículo fisiológicamente aceptable.

50. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde esta composición es para administración intravenosa, intramuscular, intraperitoneal, intra-arterial, para dispositivo de suministro intratecal, administración intra-articular, o subcutánea.

51. La composición farmacéutica de la reivindicación 49, en donde esta composición es para administración pulmonar, por dispositivo de suministro intranasal, vaginal, o rectal.

52. Un dispositivo de suministro de fármaco, el cual comprende la composición farmacéutica de la reivindicación 49.

53. El dispositivo de suministro de fármaco de la reivindicación 52, en donde este dispositivo de suministro de fármaco se selecciona a partir del grupo que consiste en un dispositivo de suministro parenteral, un dispositivo de suministro intravenoso, un dispositivo de suministro intramuscular, un dispositivo de suministro intraperitoneal, un dispositivo de suministro transdérmico, un dispositivo de suministro pulmonar, un dispositivo de suministro intra-arterial, un dispositivo de suministro intratecal, un dispositivo de suministro intra-articular, un dispositivo de suministro subcutáneo, un dispositivo de suministro intranasal, un dispositivo de suministro vaginal, y un dispositivo de suministro rectal.

54. El dispositivo de suministro de fármaco de la reivindicación 52, en donde este dispositivo se selecciona a partir del grupo que consiste en una jeringa, un dispositivo de suministro

transdérmico, una cápsula, una tableta, un nebulizador, un inhalador, un atomizador, un aerosolizador, un nebulizador de niebla fina, un inhalador de polvo seco, un inhalador de dosis medida, un rociador de dosis medida, un nebulizador de dosis medida, un atomizador de dosis medida, un catéter.

55. Un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un monómero de dAb o un ligando de cualquiera de las reivindicaciones 1 a 40.

56. El método de la reivindicación 55, en donde la enfermedad inflamatoria mencionada es artritis.

57. Un monómero de anticuerpo de dominio (dAb) que es resistente a la degradación por la proteasa, para utilizarse en terapia, diagnóstico, y/o profilaxis.

58. El uso de un monómero de anticuerpo de dominio (dAb), que es resistente a la degradación por la proteasa, para la fabricación de un medicamento para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, artritis, o una enfermedad respiratoria.

59. El uso de un monómero de anticuerpo de dominio (dAb), que es resistente a la degradación por la proteasa, para la fabricación de un medicamento para administración pulmonar.

60. Un método para el tratamiento de una enfermedad inflamatoria, artritis, o una enfermedad respiratoria, el cual comprende administrar a un sujeto que lo necesite, una cantidad terapéuticamente efectiva de un monómero de anticuerpo de dominio

(dAb) que es resistente a la degradación por la proteasa.

61. El método de la reivindicación 60, en donde el dAb se administra mediante administración pulmonar.

62. El monómero de dAb, el uso, o método de cualquiera de las reivindicaciones 57 a 61, en donde el monómero de dAb es resistente a la elastasa.

63. El monómero de dAb, uso, o método de cualquiera de las reivindicaciones 57 a 62, en donde el monómero de dAb es un dominio variable de cadena ligera de inmunoglobulina.

64. El monómero de dAb, uso, o método de la reivindicación 63, en donde el monómero de dAb es Vκ.

65. El monómero de dAb, uso, o método de cualquiera de las reivindicaciones 57 a 64, en donde el dAb tiene especificidad de enlace para el receptor de interleucina-1 tipo 1 (IL-1R1).

66. El monómero de dAb, uso, o método de la reivindicación 65, en donde el monómero de dAb compite por el enlace con el IL-1R1, con un dAb anti-IL-1R1, en donde este dAb anti-IL-1R1 consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1 a SEQ ID NO:349.

67. El monómero de dAb, uso, o método de la reivindicación 66, en donde el monómero de dAb compite por el enlace con el IL-1R1, con un dAb anti-IL-1R1, en donde este dAb anti-IL-1R1 consiste en una secuencia de aminoácidos seleccionada a partir del grupo que consiste en las SEQ ID NO:1 o SEQ ID NO:2.

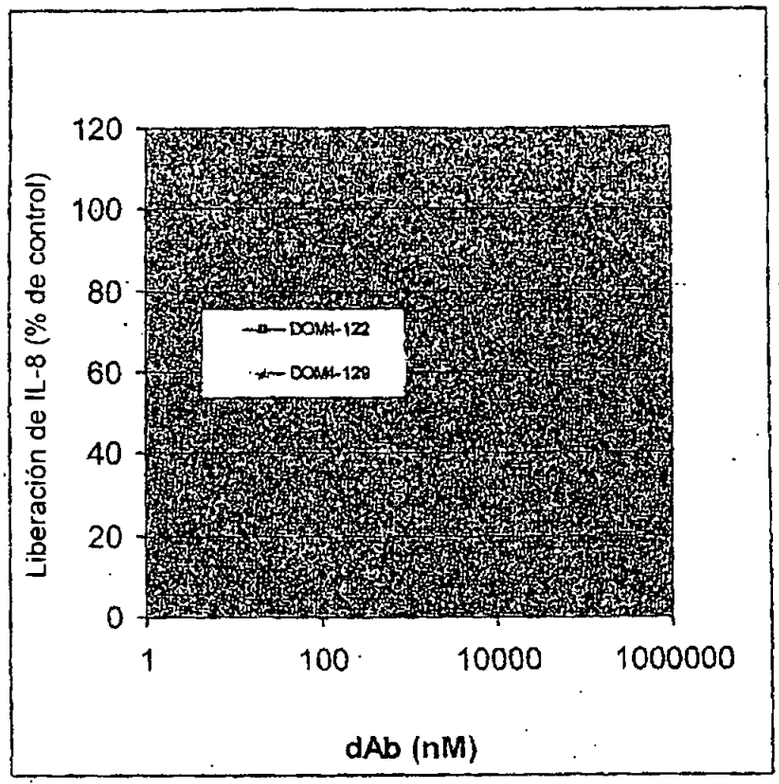

120
100
80
60
40
20
0
Liberación de IL-8 (% de control)
DOM4-122
DOM4-129
1
100
10000
1000000
dAb (nM)

FIG. 1

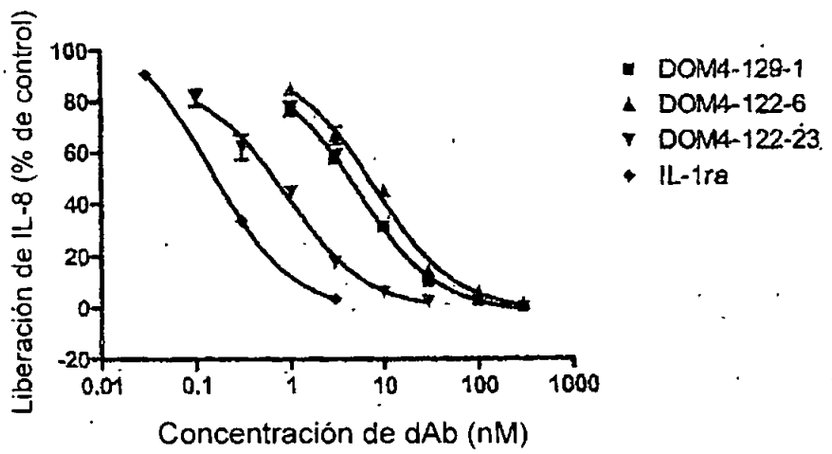

100
80
60
40
20
0
-20
Liberación de IL-8 (% de control)
0.01
0.1
1
10
100
1000
Concentración de dAb (nM)
DOM4-129-1
DOM4-122-6
DOM4-122-23
IL-1ra

FIG. 2

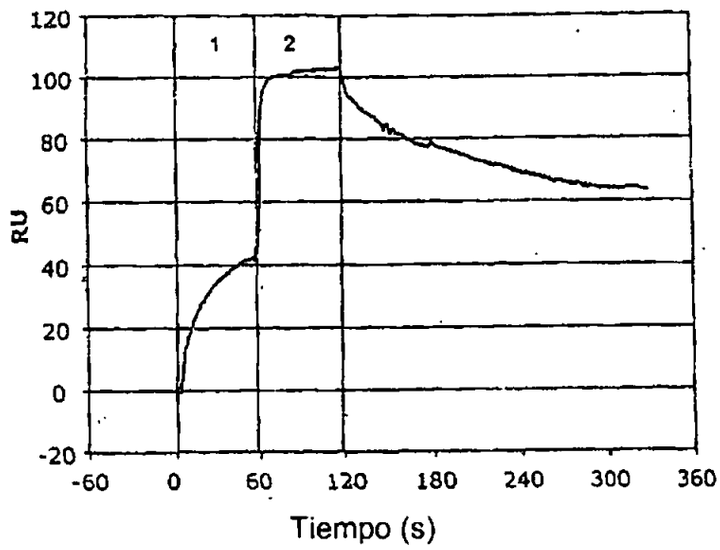

120
100
80
60
40
20
0
-20
RU
1
2
-60
0
60
120
180
240
300
360
Tiempo (s)

FIG. 3A

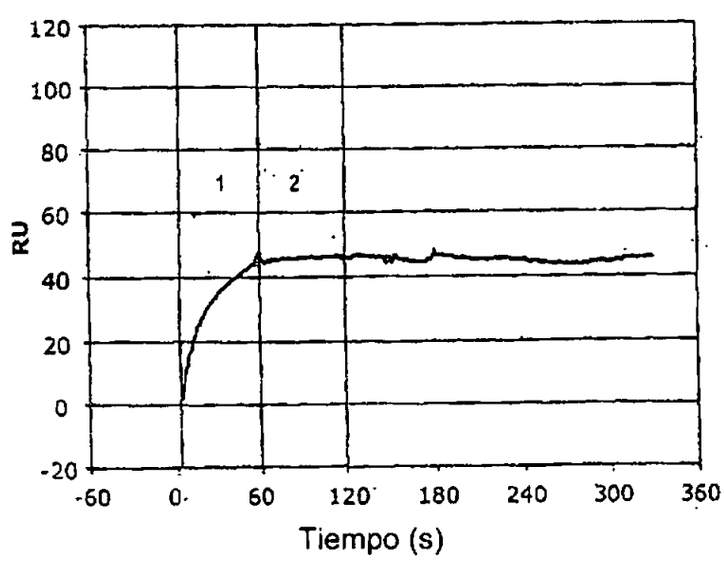

120
100
80
60
40
20
0
-20
RU
1
2
-60
0
60
120
180
240
300
360
Tiempo (s)

FIG. 3B

>DOM4-122-23 (SEQ ID NO:1)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-24 (SEQ ID NO:2)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGNPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-30 (SEQ ID NO:3)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-46 (SEQ ID NO:4)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-51 (SEQ ID NO:5)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-53 (SEQ ID NO:6)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-54 (SEQ ID NO:7)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-1 (SEQ ID NO:8)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYYFLHWYQQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVWRPPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-2 (SEQ ID NO:9)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYQSLDWYQQKPGKAPKLLIYYASVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLSRPPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-3 (SEQ ID NO:10)
DIQMTQSPSSLSTSVGDRVTITCRASQSIEEMLYWYQQKPGKAPKLLIYNASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFILTISSLQPEDFATYYCRQVVGTPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-4 (SEQ ID NO:11)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDDYLNWYQQKPGKAPKLLIYWASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRWLTPSTFGQGTKVEIKR

>DOM4-5 (SEQ ID NO:12)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIEEMLYWYQQKPGKAPKLLIYNASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQVVGTPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-6 (SEQ ID NO:13)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDDYLNWYQQKPGKAPKLLIYWASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKWMGPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-7 (SEQ ID NO:14)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDWGLDWYQQKPGKAPKLLIYMASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLSMWPFTFGQGTKVEIKR

FIG. 5A

>DOM4-8 (SEQ ID NO:15)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSILDYLSWYQQKPGKAPKLLIYWASKLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQKWMGPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-9 (SEQ ID NO:16)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISEYLYWYQQKPGKAPKLLIYHASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCRQYLRPPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-10 (SEQ ID NO:17)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGVSLNWYQQKPGKAPKLLIYQSSLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVYIPPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-11 (SEQ ID NO:18)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIERWLYWYQQKPGKAPKLLIYGASELQSGVPS
RFSGRGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHAYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-12 (SEQ ID NO:19)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIEWYLNWYQQKPGKAPKLLIYGSSLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDWSSPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-13 (SEQ ID NO:20)
DIQMTQSPSFLSASVGDRVTITCRASQVIGITLNWYQQKPGKAPKLLIYQGSLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTINSLQPEDFATYYCQQSWQTPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-14 (SEQ ID NO:21)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIRAALQWYQQKPGKAPKLLIYQVSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSDRYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-15 (SEQ ID NO:22)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIAEFLYWYQQKPGKAPKLLIYKASILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNAYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-20 (SEQ ID NO:23)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSINQVLNWYQQKPGKAPKLLIYQASLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFWGFPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-21 (SEQ ID NO:24)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIEHWLYWYQQKPGKAPKLLIYHASQLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHLPPMTFGQGTKVEIKR

>DOM4-22 (SEQ ID NO:25)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIKVYLRWYQQKPGKAPKLLIYKASLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQDFDHPSTFGQGTKVEIKR

>DOM4-23 (SEQ ID NO:26)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIEFFLYWYQQKPGKTPKLLIYHASWLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFSYPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-25 (SEQ ID NO:27)
DIQMTQSPSSLSASVEDRVTITCRASQSIYYFLHWYQQKPGKAPKLLIYRASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQVWRPPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-26 (SEQ ID NO:28)
DIQMTQSFSSLSASVGDRVTITCRASQSITVELRWYQQKPGKAPKLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYATWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 5B

>DOM4-27 (SEQ ID NO:29)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYLSLLWYQQKPGKTPKLLIYNASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWEWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-28 (SEQ ID NO:30)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIEHWLYWYQQKPGKAPKLLIYHASQLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHLPPMTFGQGTKVEIKR

>DOM4-29 (SEQ ID NO:31)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYGASILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQWVWLPITFGQGTKVEIKR

>DOM4-31 (SEQ ID NO:32)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIQQWLYWYQQKPGKAPKLLIYKASILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYERYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-32 (SEQ ID NO:33)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITHALKWYQQKPGKAPKLLIYKASFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSQLLPMTFGQGTKVEIKR

>DOM4-33 (SEQ ID NO:34)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYNYLTWYQQKPGKAPKLLIYGASMLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQERSGPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-34 (SEQ ID NO:35)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYFASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNMLLPVTFGQGTKVEIKR

>DOM4-36 (SEQ ID NO:36)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIRHFLYWYQQKPGKAPKLLIYHASVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGDLPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-37 (SEQ ID NO:37)
DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQSIGWWLYWYQQKPGKAPKLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSTPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-38 (SEQ ID NO:38)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDRFLAWYQQKPGKAPKLLIYHASDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQFDQWPPTFGQGTKVEIKR

>DOM4-39 (SEQ ID NO:39)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIKSRLAWYQQKPGKAPKLLIYKASLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSRNPITFGQGTKVEIKR

>DOM4-40 (SEQ ID NO:40)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISRSLHWYQQKPGKAPKLLIYRASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNRLRPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-41 (SEQ ID NO:41)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIKQFLYWYQQKPGKAPKLLIYQASYLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYEVYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-42 (SEQ ID NO:42)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYHYLYWYQQKPGKAPKLLIYAASLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYQLYPFTFGQGTKVEIKR

FIG. 5C

>DOM4-44 (SEQ ID NO:43)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISSYLNWYQQKPGKAPKLLIYFASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGWDVPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-45 (SEQ ID NO:44)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDNWLRWYQQKPGKAPKLLIYSASFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQGRSAPQTFGQGTKVEIKR

>DOM4-46 (SEQ ID NO:45)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIWYWLSWYQQKPGKAPKLLIYYASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQMSSTPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-49 (SEQ ID NO:46)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITMRLGWYQQKPGKAPKLLIYNASHLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFDYPTTFGQGTKVEIKR

>DOM4-50 (SEQ ID NO:47)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIHWLLSWYQQKPGKAPKLLIYAASSLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNLARPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-74 (SEQ ID NO:48)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGERLWWYQQKPGKAPKLLIYNSSVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWRGPATFGQGTKVEIKR

>DOM4-75 (SEQ ID NO:49)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIDRALQWYQQKPGKAPKLLIYMSSVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQAGYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-76 (SEQ ID NO:50)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFTWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-78 (SEQ ID NO:51)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISTSLQWYQQKPGKAPKLLIYSSSTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQWEYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-79 (SEQ ID NO:52)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGTALSWYQQKPGKAPKLLIYWASILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTNSWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-80 (SEQ ID NO:53)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQKIDDALQWYQQKPGKAPKLLIYLASHLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQSNWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-81 (SEQ ID NO:54)
DIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRALQWYQQKPGKAPKLLIYQRSMLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSYLWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-82 (SEQ ID NO:55)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIGKELLWYQQKPGKAPKLLIYDVSVLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYQSYPNTFGQGTKVEIKR

>DOM4-83 (SEQ ID NO:56)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQQIMRSLNWYQQKPGKAPKLLIYQSSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAWQYPFTFGQGTKVEIKR

FIG. 5D

>DOM4-84 (SEQ ID NO:57)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIQRRLAWYQQKPGKAPKLLIYNVSYLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNDYPTTFGQGTKVEIKR

>DOM4-85 (SEQ ID NO:58)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRMYQMYWVRQAPGKGLEWVSSISASGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAASSFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-86 (SEQ ID NO:59)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFASYQMYWVRQAPGKGLEWVSTISPSGGGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKDTGTFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-87 (SEQ ID NO:60)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYSMGWVRQAPGKGLEWVSRISSSGGGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVANPFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-88 (SEQ ID NO:61)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFNKYSMGWVRQAPGKGLEWVSRISSSGGGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEPDRSGYLTRVAFDYWGQGTLV
TVSS

>DOM4-89 (SEQ ID NO:62)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFETYQMWWVRQAPGKGLEWVSSISPSGSGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMCPRCRDVVSLFDYWGQGTLVT
VSS

>DOM4-90 (SEQ ID NO:63)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSEYGMWWVRQAPGKGLEWVSGITATGKMTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSSLPSGQGHFDYWGQGTLVTVS
S

>DOM4-91 (SEQ ID NO:64)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFREYQMSWARQAPGKGLEWVSTISASGSGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRPKISPVFSSFDYWGQGTLVTV
SS

>DOM4-92 (SEQ ID NO:65)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAEYQMYWVRQAPGKGLEWVSSISVSGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKSRNTLTDSHRFDYWGQGTLVTV
SS

>DOM4-93 (SEQ ID NO:66)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRYQMAWVRQAPGKGLEWVSSISSSGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKWAANFSGNYRPKFDYWGQGTLV
TVSS

>DOM4-94 (SEQ ID NO:67)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKDYIMTWVRQAPGKGLEWVSRISSSGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKVGNSSRVSHTFDYWGQGTLVTV
SS

>DOM4-95 (SEQ ID NO:68)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFAQYSMGWVRQAPGKGLEWVSRISSSGSGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKEGRPLTASLRFDYWGQGTLVTV
SS

FIG. 5E

>DOM4-96 (SEQ ID NO:69)
EVQLLESGGGLVRPGGSLRLSCAASGFTFRMYQMYWVRQAPGKGLEWVSSISASGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGNMPLSSFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-97 (SEQ ID NO:70)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGKYSMSWVRQAPGKGLEWVSSILDSGVFTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKNVSTPEGFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-98 (SEQ ID NO:71)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFETYAMSWVRQAPGKGLEWVSSIGMHGRPTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQKTSQSGAFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-99 (SEQ ID NO:72)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTMEWVRQAPGKGLEWVSRISSSGAGTYY
ADSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRTSLADVFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-100 (SEQ ID NO:73)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRAYAMAWVRQAPGKGLEWVSTISGTGDHTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKAHGNPVSDLSFDYWGQGTLVTV
SS

>DOM4-101 (SEQ ID NO:74)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRRYDMSWVRQAPGKGLEWVSTISSTGRTTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKALETVSGAFDYWGQGTLVTVSS

>DOM4-102 (SEQ ID NO:75)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGYSLDWYQQKPGKAPRLLIYFGSRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLLKPPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-103 (SEQ ID NO:76)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIGPSLLWYQQKPGKAPKLLIYNTSVLQSGVPS
RFRGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTWNYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-104 (SEQ ID NO:77)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIESGLWWYQQKPGKAPKLLIYNSSFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQPWQSPTTFGQGTKVEIKR

>DOM4-105 (SEQ ID NO:78)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGQNLWWYQQKPGKAPKLLIYGSSKLQSGVPP
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPAWQGPKTFGQGTKVEIKR

>DOM4-106 (SEQ ID NO:79)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWISHRLMWYQQKPGKAPKLLIYRASELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNARMPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-107 (SEQ ID NO:80)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIDTGLDWYQQKPGKAPKLLIYRVSTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLRRPPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-108 (SEQ ID NO:81)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGSALQWYQQKPGKAPKLLIYQISKLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNESWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-109 (SEQ ID NO:82)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRANQRIESSLNWYQQKPGKAPKLLIYLSSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQWTYPFTFGQGTKVEIKR

FIG. 5F

>DOM4-110 (SEQ ID NO:83)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGKSLDWYQQKPGKAPKLLIYLTSMLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQLQRPPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-111 (SEQ ID NO:84)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGKWLYWYQQKPGKAPKLLIYESSLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYDIYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-112 (SEQ ID NO:85)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCQASQHIGEELLWYQQKPGKDPKLLIYSGSTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYLVWPNTFGQGTKVEIKR

>DOM4-113 (SEQ ID NO:86)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIKTSLLWYQQKPGKAPKLLIYWASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTLDWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-114 (SEQ ID NO:87)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIWYKLNWYQQKPGKAPKLLIYAASMLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQLIHPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-115 (SEQ ID NO:88)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIDNNLWWYQQKPGKAPKLLIYSASLLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQANTSPKTFGQGTKVEIKR

>DOM4-116 (SEQ ID NO:89)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSISEYLYWYQQKPGKAPKLLIYHASVLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDSATYYCQQYAFSPRTFGQGTKVEIKR

>DOM4-117 (SEQ ID NO:90)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIHISLQWYQQKPGKAPKLLIYQGSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQYHFPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-118 (SEQ ID NO:91)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPILRALAWYQQKPGKAPKLLIYLSSHLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQRWVQPYTFGQGTTVEIKR

>DOM4-119 (SEQ ID NO:92)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRASQRIMKALNWYQQKPGKAPKLLIYQASLLQSGVPS
RFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQTDVWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-120 (SEQ ID NO:93)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIDRTLYWYQQKPGKAPKLLIYNVSFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYESKPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-121 (SEQ ID NO:94)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPINTFLYWYQQKPGKAPRLLIYKSSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNLYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122 (SEQ ID NO:95)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYANWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-1 (SEQ ID NO:96)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 5G

>DOM4-122-2 (SEQ ID NO:97)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFHWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-3 (SEQ ID NO:98)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-4 (SEQ ID NO:99)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNSWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-5 (SEQ ID NO:100)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGVELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-6 (SEQ ID NO:101)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-7 (SEQ ID NO:102)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSITKELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-8 (SEQ ID NO:103)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRASQGIGRELRWYQQKPGKAPMLLIHHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNRWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-9 (SEQ ID NO:104)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFYWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-10 (SEQ ID NO:105)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNITRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-11 (SEQ ID NO:106)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIGRELRWYQQKPGKAPMLLIHHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-12 (SEQ ID NO:107)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGFWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-13 (SEQ ID NO:108)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDITKELRWYQQKPGKAPMLLIHHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHSWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-14 (SEQ ID NO:109)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYLWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-15 (SEQ ID NO:110)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIGVELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFGWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 5H

>DOM4-122-16 (SEQ ID NO:111)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIDRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-17 (SEQ ID NO:112)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIFKELRWYQQKPEEAPMLLIHHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-18 (SEQ ID NO:113)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQEIGRELRWYQQKPGEAPMPLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYFTWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-19 (SEQ ID NO:114)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGIELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKQ

>DOM4-122-20 (SEQ ID NO:115)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLRSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYNGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-21 (SEQ ID NO:116)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYDWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-22 (SEQ ID NO:117)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQPIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYSGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-25 (SEQ ID NO:118)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-26 (SEQ ID NO:119)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-27 (SEQ ID NO:120)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGEAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-28 (SEQ ID NO:121)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPMFLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-29 (SEQ ID NO:122)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGEAPMFLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-30 (SEQ ID NO:123)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVRIKR

>DOM4-122-31 (SEQ ID NO:124)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGFPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 51

>DOM4-122-32 (SEQ ID NO:125)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-33 (SEQ ID NO:126)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-34 (SEQ ID NO:127)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-35 (SEQ ID NO:128)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASAWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-36 (SEQ ID NO:129)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGWIGRELRWYQQKPGKAPKFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-37 (SEQ ID NO:130)
DIQMIQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFTTYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-38 (SEQ ID NO:131)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIER

>DOM4-122-39 (SEQ ID NO:132)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTGFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-40 (SEQ ID NO:133)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKVLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-41 (SEQ ID NO:134)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFTTYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-42 (SEQ ID NO:135)
GIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKASKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-43 (SEQ ID NO:136)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-44 (SEQ ID NO:137)
DIQMTQFPSSLSASVGDRVSITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-45 (SEQ ID NO:138)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 5J

>DOM4-122-46 (SEQ ID NO:139)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVIITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-47 (SEQ ID NO:140)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKSPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLIISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTLGQGTKVEIKR

>DOM4-122-48 (SEQ ID NO:141)
DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWCQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-49 (SEQ ID NO:142)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-50 (SEQ ID NO:143)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQWTKVEIKR

>DOM4-122-51 (SEQ ID NO:144)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLFIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-52 (SEQ ID NO:145)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-54 (SEQ ID NO:146)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-55 (SEQ ID NO:147)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFAAYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-56 (SEQ ID NO:148)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRTSQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-57 (SEQ ID NO:149)
DIQMTQSPSSLSASVGDHVTITCRASQWIGRELRWDQQKPGKAPKLLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-58 (SEQ ID NO:150)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPTPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-59 (SEQ ID NO:151)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKAEIKR

>DOM4-122-60 (SEQ ID NO:152)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVAITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 5K

>DOM4-122-61 (SEQ ID NO:153)
GIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-62 (SEQ ID NO:154)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKVLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-63 (SEQ ID NO:155)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKDPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTSGQGTKVEIKR

>DOM4-122-64 (SEQ ID NO:156)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQEPGEAPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPDDSATYYCQQYHGWPLTFGQGTRVEIKR

>DOM4-122-65 (SEQ ID NO:157)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQEPGKAPKLLIHHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-66 (SEQ ID NO:158)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKLLIFHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDYATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-67 (SEQ ID NO:159)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPNPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-68 (SEQ ID NO:160)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTSGQGTKVEIKR

>DOM4-122-69 (SEQ ID NO:161)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIDRELRWYQQKPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-70 (SEQ ID NO:162)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKPLIYHASRLQRGVPS
RFSGSRSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-71 (SEQ ID NO:163)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWVGRELRWYQQIPGKAPKQLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIGSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-72 (SEQ ID NO:164)
DIQMTQSPSSLSASVGDHVTITCRASQWIGRELRWDQQKPGKAPKFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-122-73 (SEQ ID NO:165)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQWIGRELRWYQQKPGKAPKGLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHGWPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-123 (SEQ ID NO:166)
DIHMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIGRSLQWYQQKPGKAPKLLIYYTSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQQGEPPPTFGQGTKVEIKR

FIG. 5L

>DOM4-124 (SEQ ID NO:167)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQHIKNPLYWYQQKPGKAPKLLIYHASTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYMDEPRTFGQGTKVEIKR

>DOM4-125 (SEQ ID NO:168)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVISVALNWYQQKPGKAPKLLIYQGSILQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQSWQWPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-126 (SEQ ID NO:169)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIGNMLYWYQQKPGKAPKLLIYNASYLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDYATYYCQQREMIPHTFGQGTKVGIKR

>DOM4-127 (SEQ ID NO:170)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIGEELLWYQQKPGKAPKLLIYSASSLRSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYVTSPNTFGQGTKVEIKR

>DOM4-128 (SEQ ID NO:171)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQGIQTFLYWYQQKPGKAPKLLIYSSSILQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYGNYPFTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129 (SEQ ID NO:172)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMLLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-1 (SEQ ID NO:173)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-2 (SEQ ID NO:174)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQHGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-3 (SEQ ID NO:175)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPVFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-4 (SEQ ID NO:176)
DIQLTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIRSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTSGQGTKVEIKR

>DOM4-129-5 (SEQ ID NO:177)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDYATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-6 (SEQ ID NO:178)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-7 (SEQ ID NO:179)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGRGSGTDFSLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-8 (SEQ ID NO:180)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 5M

>DOM4-129-9 (SEQ ID NO:181)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPRFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTIGQGTKVEIKR

>DOM4-129-10 (SEQ ID NO:182)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIGRELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-11 (SEQ ID NO:183)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKDPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTYFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-12 (SEQ ID NO:184)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLLSGVPS
RFSGSGFGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-13 (SEQ ID NO:185)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIGRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-14 (SEQ ID NO:186)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMPLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-15 (SEQ ID NO:187)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGEAPMFLIYHASRLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-16 (SEQ ID NO:188)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVENKR

>DOM4-129-17 (SEQ ID NO:189)
EIKMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASKNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLLKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-18 (SEQ ID NO:190)
PIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSSIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-19 (SEQ ID NO:191)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-20 (SEQ ID NO:192)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLLRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-21 (SEQ ID NO:193)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLRRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-22 (SEQ ID NO:194)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTIGQGTKVEIKR

FIG. 5N

>DOM4-129-23 (SEQ ID NO:195)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKDPMFLIYHASRLQRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-24 (SEQ ID NO:196)
NIDMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-25 (SEQ ID NO:197)
HISMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-26 (SEQ ID NO:198)
EIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGGGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-27 (SEQ ID NO:199)
RIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-28 (SEQ ID NO:200)
PIRMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASANIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-29 (SEQ ID NO:201)
TISMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYRGAPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-31 (SEQ ID NO:202)
RILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASLNIDRELRWFQQKPGKAPMFLIYHASRLHKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-32 (SEQ ID NO:203)
GIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASINIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLHKGAPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-33 (SEQ ID NO:204)
SIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLHKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-34 (SEQ ID NO:205)
DILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASTNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTLGQGTKVEIKR

>DOM4-129-35 (SEQ ID NO:206)
QINMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-37 (SEQ ID NO:207)
TIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASENIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLIKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-38 (SEQ ID NO:208)
QILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

FIG. 5O

>DOM4-129-39 (SEQ ID NO:209)
QIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASGNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-40 (SEQ ID NO:210)
DILMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASSNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-41 (SEQ ID NO:211)
GIEMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLHRGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-42 (SEQ ID NO:212)
GIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASNNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-43 (SEQ ID NO:213)
PIKMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASRNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLMKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDFPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-129-44 (SEQ ID NO:214)
NIVMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQNIDRELRWYQQKPGKAPMFLIYHASRLYKGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYHDPPLTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130 (SEQ ID NO:215)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-1 (SEQ ID NO:216)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-2 (SEQ ID NO:217)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFFFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-3 (SEQ ID NO:218)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-4 (SEQ ID NO:219)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFFHPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-5 (SEQ ID NO:220)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIFLNLEWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-6 (SEQ ID NO:221)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLPPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-7 (SEQ ID NO:222)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

FIG. 5P

>DOM4-130-8 (SEQ ID NO:223)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTIGSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-9 (SEQ ID NO:224)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPRLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-10 (SEQ ID NO:225)
DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYLPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-11 (SEQ ID NO:226)
DIQVTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-12 (SEQ ID NO:227)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFWMPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-13 (SEQ ID NO:228)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFGGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYEPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-14 (SEQ ID NO:229)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-15 (SEQ ID NO:230)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIWLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYPPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-16 (SEQ ID NO:231)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDLATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-17 (SEQ ID NO:232)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-18 (SEQ ID NO:233)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCLASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-19 (SEQ ID NO:234)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-20 (SEQ ID NO:235)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIWLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFMFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-21 (SEQ ID NO:236)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVENRR

FIG. 5Q

>DOM4-130-22 (SEQ ID NO:237)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVIITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFVFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-23 (SEQ ID NO:238)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-24 (SEQ ID NO:239)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTNFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-25 (SEQ ID NO:240)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPEKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-26 (SEQ ID NO:241)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGTAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-27 (SEQ ID NO:242)
DIQMTQSPSSLFASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIHGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-28 (SEQ ID NO:243)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLNWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGADFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLYPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-31 (SEQ ID NO:244)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGSSYLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-32 (SEQ ID NO:245)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIRGVSELQSGVPS
RFSGSGSGTEFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-33 (SEQ ID NO:246)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISLASELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-34 (SEQ ID NO:247)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIGLTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-35 (SEQ ID NO:248)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKLEIRR

>DOM4-130-36 (SEQ ID NO:249)
DIQMTQAPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQTPGNAPKLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-37 (SEQ ID NO:250)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQVIYLNLDWYQQKPGKAPRLLIYGTSNLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

FIG. 5R

>DOM4-130-38 (SEQ ID NO:251)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIRTSSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-39(SEQ ID NO:252)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLITVGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-40(SEQ ID NO:253)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIALVSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-41(SEQ ID NO:254)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIHHCSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-42(SEQ ID NO:255)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKASKLLISSSSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-43(SEQ ID NO:256)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISLVSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-44(SEQ ID NO:257)
DIQMTQSPPSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISLSSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYAFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-45(SEQ ID NO:258)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLILYSSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-46(SEQ ID NO:259)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-47 (SEQ ID NO:260)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISWSSFLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-48 (SEQ ID NO:261)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-49 (SEQ ID NO:262)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYGTSDLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-50 (SEQ ID NO:263)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGEAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-51 (SEQ ID NO:264)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

FIG. 5S

>DOM4-130-52 (SEQ ID NO:265)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIYFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIRR

>DOM4-130-53 (SEQ ID NO:266)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-54 (SEQ ID NO:267)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-55 (SEQ ID NO:268)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQLIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-56 (SEQ ID NO:269)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQRIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-57 (SEQ ID NO:270)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQAIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-58 (SEQ ID NO:271)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQQIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-59 (SEQ ID NO:272)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-60 (SEQ ID NO:273)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQSIYLNLDWYQQKPGKAPTLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-61 (SEQ ID NO:274)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPAFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-62 (SEQ ID NO:275)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINYGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPGFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-63 (SEQ ID NO:276)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSYYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-64 (SEQ ID NO:277)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSGYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-65 (SEQ ID NO:278)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFAFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 5T

>DOM4-130-66 (SEQ ID NO:279)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFLFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-67 (SEQ ID NO:280)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYHPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-68 (SEQ ID NO:281)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYWPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-69 (SEQ ID NO:282)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPPTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-70 (SEQ ID NO:283)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGWGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-71 (SEQ ID NO:284)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIFLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-72 (SEQ ID NO:285)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLMWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-73 (SEQ ID NO:286)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLLWYQQKPGKAPRLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-74 (SEQ ID NO:287)
DIQMTQSPSSLSASAGDRVTITCRASQDIYLNLMWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-75 (SEQ ID NO:288)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLAWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-76 (SEQ ID NO:289)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLLWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-77 (SEQ ID NO:290)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLTWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPDDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-78 (SEQ ID NO:291)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLPWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-79 (SEQ ID NO:292)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLKWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 5U

>DOM4-130-80 (SEQ ID NO:293)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLTWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-81 (SEQ ID NO:294)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLEWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-82 (SEQ ID NO:295)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELTSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-83 (SEQ ID NO:296)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELNSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-84 (SEQ ID NO:297)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELYSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-85 (SEQ ID NO:298)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELFSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-86 (SEQ ID NO:299)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELLSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-87 (SEQ ID NO:300)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELRSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-88 (SEQ ID NO:301)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELPSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-89 (SEQ ID NO:302)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKPLINFGSELQPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-90 (SEQ ID NO:303)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-91 (SEQ ID NO:304)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQHGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-92 (SEQ ID NO:305)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQLGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-93 (SEQ ID NO:306)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 5V

>DOM4-130-94 (SEQ ID NO:307)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQFGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-95 (SEQ ID NO:308)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQQGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-96 (SEQ ID NO:309)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCTPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-97 (SEQ ID NO:310)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCKPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-98 (SEQ ID NO:311)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFAMYYCAPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-99 (SEQ ID NO:312)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCSPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-100 (SEQ ID NO:313)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCLPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-101 (SEQ ID NO:314)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQASFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-102 (SEQ ID NO:315)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISGLQPEDFATYYCQASFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-103 (SEQ ID NO:316)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQGSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-104 (SEQ ID NO:317)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-105 (SEQ ID NO:318)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLITFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-106 (SEQ ID NO:319)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIMFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-107 (SEQ ID NO:320)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIVFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 5W

>DOM4-130-108 (SEQ ID NO:321)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLIKFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-109 (SEQ ID NO:322)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQSGVPS
RFRGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-110 (SEQ ID NO:323)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINYGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-111 (SEQ ID NO:324)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINSGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-112 (SEQ ID NO:325)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINLGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-113 (SEQ ID NO:326)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINGGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-114 (SEQ ID NO:327)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYPNLDWYQQKPGKAPKLLINSGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-115 (SEQ ID NO:328)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINLGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-116 (SEQ ID NO:329)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFSSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-117 (SEQ ID NO:330)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFASELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-118 (SEQ ID NO:331)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFVSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-119 (SEQ ID NO:332)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSSLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-120 (SEQ ID NO:333)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSALQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-121 (SEQ ID NO:334)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSTLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 5X

>DOM4-130-122 (SEQ ID NO:335)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSDLQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-123 (SEQ ID NO:336)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELRSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-124 (SEQ ID NO:337)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-125 (SEQ ID NO:338)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELRPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-126 (SEQ ID NO:339)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELRPGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-127 (SEQ ID NO:340)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-128 (SEQ ID NO:341)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELRKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-129 (SEQ ID NO:342)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELRKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-130 (SEQ ID NO:343)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-131 (SEQ ID NO:344)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIYLNLDWYQQKPGKAPKLLINFGSELQSGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPAFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-132 (SEQ ID NO:345)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-130-133 (SEQ ID NO:346)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQTIYLNLDWYQQKPGKAPKLLISFGSELQKGVPS
RFSGSGYGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQAFYFPYTFGQGTKVEIKR

>DOM4-131 (SEQ ID NO:347)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQQIYNALRWYQQKPGKARKLLIYHKSQLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQTYSFPHTFGQGTKVEIKR

>DOM4-132 (SEQ ID NO:348)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQDIWLNLSWYQQKPGKAPKLLIYDGSTLQSGVPS
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQPSFIWPYTFGQGTKVEIKR

FIG. 5Y

Las CDRs están subrayadas: CDR1, CDR2 y CDR3

>DOM4-122-23 (SEQ ID NO:350)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-24 (SEQ ID NO:351)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-30 (SEQ ID NO:352)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-46 (SEQ ID NO:353)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-51 (SEQ ID NO:354)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-53 (SEQ ID NO:355)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-54 (SEQ ID NO:356)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6A

>DOM4-1 (SEQ ID NO:357)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATTATTTTTTACATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGGGCATCCTCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTGTGGCGTCCTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-2 (SEQ ID NO:358)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATCAGAGTTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCTGTCTCGTCCGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-3 (SEQ ID NO:359)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTACATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGTGCAAGTCAGAGCATTGAGGAGATGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCATTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCGACAGGTGGTGGGTACGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-4 (SEQ ID NO:360)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATGATTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGGTGGTTGACGCCTTCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-5 (SEQ ID NO:361)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGAGGAGATGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCGACAGGTGGTGGGTACGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-6 (SEQ ID NO:362)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATGATTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGTAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAAGTGGATGGGTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-7 (SEQ ID NO:363)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAACATTGATTGGGGGTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATATGGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTGAGTATGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6B

>DOM4-8 (SEQ ID NO:364)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCTGGATTATTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCATCCAAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAAGTGGATGGGTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-9 (SEQ ID NO:365)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTCTGAGTATTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCGACAGTATCTGCGGCCTCCTTTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-10 (SEQ ID NO:366)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCCGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGGGTGAGTTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTAGAGTTCCCTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTGTATATTTTTGCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-11 (SEQ ID NO:367)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTGAGCGTTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCGTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGAGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGCGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-12 (SEQ ID NO:368)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGAGTGGTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTTCGTCCTTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTTAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTGGTCTTCTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-13 (SEQ ID NO:369)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTTTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGTTATTGGGATTACGTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGGATCCTTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAACAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCGTGGCAGACGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-14 (SEQ ID NO:370)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTCGTGCTGCGTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGTTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCTGATAGGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6C

>DOM4-15 (SEQ ID NO:371)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTATATTGCGGAGTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATGCTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-16 (SEQ ID NO:372)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTCTGAGTATCGGATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCATCTATTGAGGGTGATGGTCATATTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGGAT
ATTTCGTATGATCAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-17 (SEQ ID NO:373)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGAGATGTATAAGATGGCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTTCGAGTCGTGGTGGTACGACTTACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATTTCGT
GGTAGTGGGGAGTCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-18 (SEQ ID NO:374)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGGCGTTATACGATGAATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTGGTGCGCAGGGTCAGGATACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATAAT
AGTAAGCATGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-19 (SEQ ID NO:375)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCTGTCGTATCAGATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTAGTGGGAATGGTAGTCGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAGTGGG
CCGAATGGGGGGATGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-20 (SEQ ID NO:376)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAATCAGGTGTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCATCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTTTGGGGTTTTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-21 (SEQ ID NO:377)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGAGCATTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATTTGCCGCCTATGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6D

>DOM4-22 (SEQ ID NO:378)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAGGTTTATTTACGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGATTTTGATCATCCTTCGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-23 (SEQ ID NO:379)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGAGTTTTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAACCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCTGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTAGTTATCCTTTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-25 (SEQ ID NO:380)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGAGGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATTATTTTTTACATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGGGCATCCTCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGTGTGGCGTCCTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-26 (SEQ ID NO:381)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTACTGTTGAGTTAAGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGCTACTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-27 (SEQ ID NO:382)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATCTGAGTTTATTGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAACCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCATCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCGTGGGAGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-28 (SEQ ID NO:383)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGAGCATTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATTTGCCGCCTATGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-29 (SEQ ID NO:384)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTGGGTTTGGTTGCCTATTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6E

>DOM4-31 (SEQ ID NO:385)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCAGCAGTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGAGCGGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-32 (SEQ ID NO:386)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTACTCATGCGTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTCTCAGCTTCTTCCTATGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-33 (SEQ ID NO:387)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATAATTATTTAACTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTGCATCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGAGAGGTCTGGTCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-34 (SEQ ID NO:388)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATATGCTGTTGCCTGTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-36 (SEQ ID NO:389)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGGCATTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGGGGATTTGCCTTTTACGTTCGGTCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-37 (SEQ ID NO:390)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGGGTGGTGGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATTCTACGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-38 (SEQ ID NO:391)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAGGTTTTTAGCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCATCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTTGATCAGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6F

>DOM4-39 (SEQ ID NO:392)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAGAGTAGGTTAGCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAAGGCATCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAGTAGGAATCCTATTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-40 (SEQ ID NO:393)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGTCGGTCTTTACATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCGGGCATCCCGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATCGGCTTAGGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-41 (SEQ ID NO:394)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAAGCAGTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCATCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGAGGTTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-42 (SEQ ID NO:395)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTATCATTATTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCAGCTTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-44 (SEQ ID NO:396)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTAGCAGCTATTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTTGCATCCTCTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGTTGGGATGTGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-45 (SEQ ID NO:397)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTGATAATTGGTTACGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGTGCATCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGGGCGTTCGGCGCCTCAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-46 (SEQ ID NO:398)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTTGGTATTGGTTAAGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAGCAGATGTCGAGTACTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6G

>DOM4-49 (SEQ ID NO:399)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTACGATGAGGTTAGGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCATCCCATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTGATTATCCTACGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-50 (SEQ ID NO:400)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGCATTCATTGGCTGTTATCGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCTGCATCCAGTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATTTGGCTAGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-51 (SEQ ID NO:401)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGTT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTCTTTTCATGGTACGCCTACAGGGTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGATG
TTTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-52 (SEQ ID NO:402)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAATGGGTATGATATGTTTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTCGGATTCGGGTTCTGTGACACGGTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTTGG
GATGAGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-53 (SEQ ID NO:403)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGTTCGTATAAGATGGGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTACTAAGGATGGTTCTAAGACAGCTTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATTTCGG
CCGAAGTTTGAATACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-54 (SEQ ID NO:404)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGCGT
TTTAGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-55 (SEQ ID NO:405)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGGAATTATGATATGAATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGTTTG
CATACGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

FIG. 6H

>DOM4-56 (SEQ ID NO:406)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGGTTGTATTGGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTGATCAGCTGGGTGTTTCTACATTTTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGTAT
GTTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-57 (SEQ ID NO:407)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCCTCTGTATGCGATGACTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGGTCG
AGGTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-58 (SEQ ID NO:408)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTATAAGTATTTGATGTGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCGGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGGGT
TTGGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-59 (SEQ ID NO:409)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCGTAAGTATAAGATGGGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATCAT
TTGCAGTGGGGTCATAATTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-60 (SEQ ID NO:410)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATATCAG
ACCCGGGTGGGTGATGGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-61 (SEQ ID NO:411)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGATG
TCTATGGCGGGTTCGGCTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-62 (SEQ ID NO:412)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGACACAGCCT
AGGGCGCTGGCTGGTTATTTTGACTACTGGGGCCAGGGGACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

FIG. 6I

>DOM4-63 (SEQ ID NO:413)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAACGCTT
TCGGGTTCTGATATGGCGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-64 (SEQ ID NO:414)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGTATG
ACTGTTGGGCATTTTCAGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-65 (SEQ ID NO:415)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGTTT
GCGCATGTGATGGGGGGTTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-66 (SEQ ID NO:416)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGCAGCTATGCCATGAGCTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGCTATTAGTGGTAGTGGTGGTAGCACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTATG
AGTCATAAGTTTCAGGGGTTTGACTACTGGGGCCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-67 (SEQ ID NO:417)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGTGGTTATGCTATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGGATTTCGCCGTCGGGTGGGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAATGATT
CAGGGGCTTAGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-68 (SEQ ID NO:418)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGCGGCTTATTCGATGTCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTGCTCCTGATGGTACTCATACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATGGCTT
GAGCTTCCTATTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-69 (SEQ ID NO:419)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCCTTATTATCATATGGCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTACGCCTTCGGGTGGTCAGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAATTCAT
CGTGCGGGGGCTGCTAGTAATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC

FIG. 6J

>DOM4-70 (SEQ ID NO:420)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGTGCGTATGAGATGAATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTGATAGTAAGGGTTTTAAGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTTCG
GTGACGTCTCTTTTGGCGTATAGTAGGCATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTC
ACCGTCTCGAGC

>DOM4-71 (SEQ ID NO:421)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTCGAATTATGATATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTTCGGATATGGGTAGGGCTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAACTTTT
GCTACTAATGGGATGCTTTCTGGGGCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM4-72 (SEQ ID NO:422)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGGCTCCGGATTCACCTTTCGGGATTATCCGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTATTCTTGGGGTTCTAAGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAATGGCG
CAGGCGGAGACTTCGCCTAATAATTATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM4-73 (SEQ ID NO:423)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGATGATTATAAGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTAATGGTTCTGGGCAGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCTCTG
GCTTTGGCGTCTACTCGGCATACTGGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM4-74 (SEQ ID NO:424)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGGGAGAGGTTATGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATAGTTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGTTGGAGGGGGCCTGCTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-75 (SEQ ID NO:425)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGATCGGGCTTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATATGAGTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGGCTGGGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-76 (SEQ ID NO:426)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTACTTGGCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6K

>DOM4-78 (SEQ ID NO:427)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTAGTACTTCGTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTAGTTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGTGGGAGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-79 (SEQ ID NO:428)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTACGGCGTTATCTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTAATTCTTGGCCTTTTACGTTTGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-80 (SEQ ID NO:429)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAAGATTGATGATGCGTTACAGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGGCGTCCCATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTTTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGAGTAATTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-81 (SEQ ID NO:430)
GACATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTGGGCGGGCGTTACAGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGCGTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGTTATCTGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-82 (SEQ ID NO:431)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTGGGAAGGAGTTATTGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGTTTCCGTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCAGTCTTATCCTAATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-83 (SEQ ID NO:432)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCAGATTATGAGGAGTTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGAGTTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCGTGGCAGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-84 (SEQ ID NO:433)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTCAGCGGCGTTTAGCTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGTGTCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATGATTATCCTACGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6L

>DOM4-85 (SEQ ID NO:434)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGGATGTATCAGATGTATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTAGTGCGTCTGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTGCT
AGTAGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-86 (SEQ ID NO:435)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTCGCTAGTTATCAGATGTATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACTATTAGTCCTTCTGGTGGGGGGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAAGGAT
ACTGGTACGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-87 (SEQ ID NO:436)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGTTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAATAAGTATTCTATGGGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGTATTTCTTCTTCGGGTGGTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGTTGCT
AATCCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-88 (SEQ ID NO:437)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAATAAGTATTCTATGGGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCACGTATTTCTTCTTCGGGTGGTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGCCT
GATAGGTCTGGGTATCTTACTAGGGTGGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTC
ACCGTCTCGAGC

>DOM4-89 (SEQ ID NO:438)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGAGACTTATCAGATGTGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTTCTCCGAGTGGTTCTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTTTATTACTGTGCGAAAATGTGT
CCTCGTTGTAGGGATGTGGTTAGTCTTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACC
GTCTCGAGC

>DOM4-90 (SEQ ID NO:439)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTTCGGAGTATGGTATGTGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAGGTATTACTGCTACTGGTAAGATGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGAGT
CTTCCTTCGGGTCAGGGTCATTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCG
AGC

>DOM4-91 (SEQ ID NO:440)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCGTGAGTATCAGATGTCTTGGGCCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTAGTGCTTCGGGTAGTGGGACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACGGTTT
AAGATTTCTCCGGTTTTTAGTAGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

FIG. 6M

>DOM4-92 (SEQ ID NO:441)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGCGGAGTATCAGATGTATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTCTGTGTCTGGTGCTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATCGCGG
AATACGCTGACGGATTCGCATCGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

>DOM4-93 (SEQ ID NO:442)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTACGAGGTATCAGATGGCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCTATTTCGAGTAGTGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAATGGGCG
GCTAATTTTTCGGGTAATTATAGGCCTAAGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTC
ACCGTCTCGAGC

>DOM4-94 (SEQ ID NO:443)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAAGGATTATACGATGACGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCAAGGATTTCGTCGTCGGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGATACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGTTGGG
AATTCTAGTAGGGTGTCTCATACTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

>DOM4-95 (SEQ ID NO:444)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGCGCAGTATTCTATGGGGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTGGAGTGGGTCTCAAGGATTTCGAGTTCGGGTAGTGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGAGGGT
AGGCCTCTTACGGCTTCTTTGCGTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

>DOM4-96 (SEQ ID NO:445)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACGGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGGATGTATCAGATGTATTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTAGTGCGTCTGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGGTATG
ATGCCGCTGAGTTCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-97 (SEQ ID NO:446)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGGGAAGTATTCTATGTCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGTATTCTGGATTCGGGTGTTTTTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAC
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCCGTATATTACTGTGCGAAAAATGTT
TCGACTCCGGAGGGGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

FIG. 6N

>DOM4-98 (SEQ ID NO:447)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTGAGACTTATGCGATGAGTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCATCGATTGGTATGCATGGTAGGCCTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAACAGAAG
ACTTCTCAGTCGGGGGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-99 (SEQ ID NO:448)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTAGTTCGTATACGATGGAGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAAGGATTTCGTCGTCGGGTGCGGGTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAGGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAAGGACT
TCTTTGGCTGATGTGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-100 (SEQ ID NO:449)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCGTGCGTATGCGATGGCTTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTCTGGTACTGGTGATCATACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCTCAT
GGTAATCCGGTTTCGGATCTTTCTTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTC
TCGAGC

>DOM4-101 (SEQ ID NO:450)
GAGGTGCAGCTGTTGGAGTCTGGGGGAGGCTTGGTACAGCCTGGGGGGTCCCTGCGTCTC
TCCTGTGCAGCCTCCGGATTCACCTTTCGTAGGTATGATATGTCGTGGGTCCGCCAGGCT
CCAGGGAAGGGTCTAGAGTGGGTCTCAACGATTTCTAGTACGGGTCGGACTACATACTAC
GCAGACTCCGTGAAGGGCCGGTTCACCATCTCCCGCGACAATTCCAAGAACACGCTGTAT
CTGCAAATGAACAGCCTGCGTGCCGAGGACACCGCGGTATATTACTGTGCGAAAGCGCTT
GAGACTGTTTCTGGGGCGTTTGACTACTGGGGTCAGGGAACCCTGGTCACCGTCTCGAGC

>DOM4-102 (SEQ ID NO:451)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCTAGTCAGAATATTGGTTATAGTTTAGATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATTTTGGTTCCCGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCTGCTGAAGCCGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-103 (SEQ ID NO:452)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGGATTGGGCCTAGTTTATTGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATACTTCCGTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGGGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTTGGAATTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-104 (SEQ ID NO:453)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGAGTCTGGTTTATGGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATTCGTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCCGTGGCAGAGTCCTACGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 60

>DOM4-105 (SEQ ID NO:454)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTCAGAATTTATGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGGTCGTCCAAGTTGCAAAGTGGGGTCCCACCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTTGGCAGGGGCCTAAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAGATCAAACGG

>DOM4-106 (SEQ ID NO:455)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTTCGCATCGTTTAATGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAGGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGCGTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATGCGAGGATGCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-107 (SEQ ID NO:456)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTGATACTGGTTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAGGGTCTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCTTCGTCGTCCGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-108 (SEQ ID NO:457)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGGTCTGCGTTACAATGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGATTTCCAAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAATGAGAGTTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-109 (SEQ ID NO:458)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAATCAGAGGATTGAGAGTTCTTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGTCGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGTGGACTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-110 (SEQ ID NO:459)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTAAGTCTTTAGATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGACTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTTGCAGCGTCCTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-111 (SEQ ID NO:460)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGTAAGTGGTTATATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGAGTCGTCCCTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGACATTTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6P

>DOM4-112 (SEQ ID NO:461)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCAGGCAAGTCAGCATATTGGTGAGGAGTTACTTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCTCCTGATCTATTCTGGTTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCTTGTGTGGCCTAATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-113 (SEQ ID NO:462)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTAAGACTTCGTTATTGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTGGGCTTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTTTGGATTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-114 (SEQ ID NO:463)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCGATTTGGTATAAGTTAAATTGGTATCAGCAAAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGCGGCTTCCATGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGCTTATTCATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-115 (SEQ ID NO:464)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGATAATAATTTATGGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCGGCTTCCTTGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTTGGACGAGTCCTAAGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-116 (SEQ ID NO:465)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTAGTGAGTATTTATATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCGTCCGTTTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTCTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGCGTTTTCTCCTAGGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-117 (SEQ ID NO:466)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGGATTCATATTAGTTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGGGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTTACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGTATCATTTTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-118 (SEQ ID NO:467)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTTTGCGTGCGTTAGCGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTTGTCGTCCCATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGGTGGGTGCAGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCACGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6Q

>DOM4-119 (SEQ ID NO:468)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCGCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGGATTATGAAGGCGTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGCGTCCCTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCGGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTGGCTACGTACTACTGTCAACAGACGGATGTTTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-120 (SEQ ID NO:469)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGTGATTGATCGGACTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGTTTCCTTTCTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGAGTCGAAGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-121 (SEQ ID NO:470)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCGATTAATACTTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATAAGTCGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATCTGTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122 (SEQ ID NO:471)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGCTAATTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-1 (SEQ ID NO:472)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCGATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATAGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-2 (SEQ ID NO:473)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGGCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTCATTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-3 (SEQ ID NO:474)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCGATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATAGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6R

>DOM4-122-4 (SEQ ID NO:475)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATTCGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-5 (SEQ ID NO:476)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGGGTTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-6 (SEQ ID NO:477)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-7 (SEQ ID NO:478)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTACTAAGGAGCTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATTCTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-8 (SEQ ID NO:479)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCGCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGGATTGGGCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATCGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-9 (SEQ ID NO:480)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGGCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTTATTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-10 (SEQ ID NO:481)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTACTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6S

>DOM4-122-11 (SEQ ID NO:482)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCGTCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCGATTGGTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-12 (SEQ ID NO:483)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGGTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGGTTTTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-13 (SEQ ID NO:484)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTACGAAGGAGTTACGCTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATTCGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-14 (SEQ ID NO:485)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGGCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATCTTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-15 (SEQ ID NO:486)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCGGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCGTATTGGTGTTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-16 (SEQ ID NO:487)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-17 (SEQ ID NO:488)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCGATTTTTAAGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GAGGAAGCCCCTATGCTCCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6T

>DOM4-122-18 (SEQ ID NO:489)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGAGATTGGGCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGCCCCTGATCTACCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTTTACGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-19 (SEQ ID NO:490)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTGGTATTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACAG

>DOM4-122-20 (SEQ ID NO:491)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGCCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCGAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATAATGGTTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-21 (SEQ ID NO:492)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCTATTGGTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATGATTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-22 (SEQ ID NO:493)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCCTATTGGTCGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTCTGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-25 (SEQ ID NO:494)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACGA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-26 (SEQ ID NO:495)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6U

>DOM4-122-34 (SEQ ID NO:503)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAATCAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-35 (SEQ ID NO:504)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGCATGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATAAAAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-36 (SEQ ID NO:505)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGGATGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTACAAAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-37 (SEQ ID NO:506)
GACATCCAGATGATCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTACTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-38 (SEQ ID NO:507)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCGAACGG

>DOM4-122-39 (SEQ ID NO:508)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGGTTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-40 (SEQ ID NO:509)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGGTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6W

>DOM4-122-41 (SEQ ID NO:510)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTACCACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-42 (SEQ ID NO:511)
GGCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCTCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-43 (SEQ ID NO:512)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGTAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-44 (SEQ ID NO:513)
GACATCCAGATGACCCAGTTTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCTCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTAGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACATTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-45 (SEQ ID NO:514)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-46 (SEQ ID NO:515)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCATC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-47 (SEQ ID NO:516)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAATCCCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCATTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGCTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6X

>DOM4-122-48 (SEQ ID NO:517)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTGCCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-49 (SEQ ID NO:518)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-50 (SEQ ID NO:519)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCTCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGGCAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
TGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-51 (SEQ ID NO:520)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGTTCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACATACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-52 (SEQ ID NO:521)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACAAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-54 (SEQ ID NO:522)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGATTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-55 (SEQ ID NO:523)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTCGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTGCGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6Y

>DOM4-122-56 (SEQ ID NO:524)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGACAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-57 (SEQ ID NO:525)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCATGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGGACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGATGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-58 (SEQ ID NO:526)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACCTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTACGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGCATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-59 (SEQ ID NO:527)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GCGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGTCAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGCGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-60 (SEQ ID NO:528)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCGCC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-61 (SEQ ID NO:529)
GGCATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTCGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGCCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-62 (SEQ ID NO:530)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGGTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGCTGGAAATCAAACGG

FIG. 6Z

>DOM4-122-63 (SEQ ID NO:531)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTTTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTCCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-64 (SEQ ID NO:532)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGGAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GATGATTCTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAGGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-65 (SEQ ID NO:533)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGGAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCCATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-66 (SEQ ID NO:534)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTGCTGATCTTTCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTATGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-67 (SEQ ID NO:535)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAACCCGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-68 (SEQ ID NO:536)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTCCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-69 (SEQ ID NO:537)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCCGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGATAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6AA

>DOM4-122-70(SEQ ID NO:538)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGCAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCGGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTCGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-71 (SEQ ID NO:539)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACGTGCCGGGCAAGTCAGTGGGTTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGATACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCAGCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCGGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-72 (SEQ ID NO:540)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCATGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGGACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGTTCCTGATCTATCATCGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGATGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-122-73 (SEQ ID NO:541)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTGGATTGGTAGGGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGGGCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGGGTGGCCTCTGACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-123 (SEQ ID NO:542)
GACATCCACATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTGGGCGTTCGTTACAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTATACGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACTATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGCAGGGGGAGTTTCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGCACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-124 (SEQ ID NO:543)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCATATTAAGAATTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCGTCCACGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATATGGATGAGCCTCGTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-125 (SEQ ID NO:544)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGTTATTAGTGTTGCTTTAAATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCAGGGGTCCATTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGAGTTGGCAGTGGCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6BB

>DOM4-126(SEQ ID NO:545)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGCTATTGGTAATATGTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATAATGCGTCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTATGCTACGTACTACTGTCAACAGAGGGAGATGATTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAATCAAACGG

>DOM4-127(SEQ ID NO:546)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTGGTGAGGAGTTACTTTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCGGCGTCCTCGTTGCGAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGTGACTTCTCCTAATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-128 (SEQ ID NO:547)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGGATTCAGACGTTTTTATATTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATTCTAGTTCCATTTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATGGGAATTATCCTTTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129 (SEQ ID NO:548)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-1 (SEQ ID NO:549)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-2 (SEQ ID NO:550)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCGTCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACATGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-3 (SEQ ID NO:551)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTGTGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6CC

>DOM4-129-4 (SEQ ID NO:552)
GACATCCAGTTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCCGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTCCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-5 (SEQ ID NO:553)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCACCAGTCTGCAACCT
GAAGATTATGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-6 (SEQ ID NO:554)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-7 (SEQ ID NO:555)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGAGGATCTGGGACAGATTTCTCTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-8 (SEQ ID NO:556)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGTTCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAG
GGGACCAACGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-9 (SEQ ID NO:557)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGATCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-10 (SEQ ID NO:558)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCTAGTCAGAATATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6DD

>DOM4-129-11 (SEQ ID NO:559)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCT
GGGAAAGACCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACATATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-12 (SEQ ID NO:560)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCTAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATTTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-13 (SEQ ID NO:561)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCAGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGTCGATTGGTCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-14 (SEQ ID NO:562)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGCCCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-15 (SEQ ID NO:563)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAAAGTGGAGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-16 (SEQ ID NO:564)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAAACAAACGG

>DOM4-129-17 (SEQ ID NO:565)
GAGATCAAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCTGAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACATACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6EE

>DOM4-129-18 (SEQ ID NO:566)
CCGATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAGTATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGAAGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-19 (SEQ ID NO:567)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-20 (SEQ ID NO:568)
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCCTCTCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCTACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-21 (SEQ ID NO:569)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCGACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTCCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-22 (SEQ ID NO:570)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAGGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGATCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-23 (SEQ ID NO:571)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGACCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCAACGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-24 (SEQ ID NO:572)
AATATCGATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAGGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6FF

>DOM4-129-25 (SEQ ID NO:573)
CATATCTCTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-26 (SEQ ID NO:574)
GAGATCAGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCGGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-27 (SEQ ID NO:575)
AGGATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAACAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-28 (SEQ ID NO:576)
CCTATCCGGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGCTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-29 (SEQ ID NO:577)
ACGATCTCTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAGGGGGGCCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-31 (SEQ ID NO:578)
CGTATCCTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCTTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTTCCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-32 (SEQ ID NO:579)
GGGATCGTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTATTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCATAAGGGGGCCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6GG

>DOM4-129-33 (SEQ ID NO:580)
AGTATCGTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCATAAGGGGGTCGCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-34 (SEQ ID NO:581)
GATATCCTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTACTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTAGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-35(SEQ ID NO:582)
CAGATCAATATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-37 (SEQ ID NO:583)
ACGATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATTAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-38 (SEQ ID NO:584)
CAGATCCTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-39 (SEQ ID NO:585)
CAGATCGTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTGGTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-40 (SEQ ID NO:586)
GATATCTTGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTTCTAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6HH

>DOM4-129-41 (SEQ ID NO:587)
GGTATCGAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGCATAGGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-42 (SEQ ID NO:588)
GGGATCGTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAATAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGAGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-43 (SEQ ID NO:589)
CCGATCAAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTAGGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGATGCATGGAGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-129-44 (SEQ ID NO:590)
AATATCGTTATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGATCGTGAGTTACGTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTATGTTCCTGATCTATCATGCGTCCAGGTTGTATAAGGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATCATGATTTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130 (SEQ ID NO:591)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-1 (SEQ ID NO:592)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-2 (SEQ ID NO:593)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGAAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTCTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 6II

>DOM4-130-3 (SEQ ID NO:594)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-4 (SEQ ID NO:595)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTCCACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-5 (SEQ ID NO:596)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTTCCTGAATTTAGAGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-6 (SEQ ID NO:597)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTCTGTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-7 (SEQ ID NO:598)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTGTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-8 (SEQ ID NO:599)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCGGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTGTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-9 (SEQ ID NO:600)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTCTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 6JJ

>DOM4-130-10 (SEQ ID NO:601)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGCGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAGCCGTCTTTTTACTTGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-11 (SEQ ID NO:602)
GACATCCAGGTGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-12 (SEQ ID NO:603)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTGGATGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-13 (SEQ ID NO:604)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCGGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACCACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-14 (SEQ ID NO:605)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAGCCGTCTTTTTACTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-15 (SEQ ID NO:606)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTGGCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-16 (SEQ ID NO:607)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
CGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATCTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 6KK

>DOM4-130-17 (SEQ ID NO:608)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAGGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-18 (SEQ ID NO:609)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCTGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGCAAATCAGACGG

>DOM4-130-19 (SEQ ID NO:610)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-20 (SEQ ID NO:611)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTGGCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGCGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTATGTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-21 (SEQ ID NO:612)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAAACAGACGG

>DOM4-130-22 (SEQ ID NO:613)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCATC
ATCACTTGCCCGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTGTCTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-23 (SEQ ID NO:614)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTTGTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 6LL

>DOM4-130-24 (SEQ ID NO:615)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAAATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-25 (SEQ ID NO:616)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAACTGGTATCAGCAGAAACCA
GAGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTGTACCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-26 (SEQ ID NO:617)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGACAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-27 (SEQ ID NO:618)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTTTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGCGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGGCGG

>DOM4-130-28 (SEQ ID NO:619)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTATCTGAATTTAAATTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAACTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGGCAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTTTATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-31 (SEQ ID NO:620)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTTCGTCCTATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-32 (SEQ ID NO:621)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCGTGGTGTTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGAGTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 6MM

>DOM4-130-33 (SEQ ID NO:622)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTTTGGCTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-34 (SEQ ID NO:623)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGGTCTTACTTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-35 (SEQ ID NO:624)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGCTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-36 (SEQ ID NO:625)
GACATCCAGATGACCCAGGCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAATGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-37 (SEQ ID NO:626)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGTTATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCTATGGTACGTCCAATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-38 (SEQ ID NO:627)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGGACGTCGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-39 (SEQ ID NO:628)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCACTGTGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 6NN

>DOM4-130-40 (SEQ ID NO:629)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-41 (SEQ ID NO:630)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCATCATTGTTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-42 (SEQ ID NO:631)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCTCTAAGCTCCTGATCTCGAGTAGTTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-43 (SEQ ID NO:632)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTTTGGTTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-44 (SEQ ID NO:633)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCACCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCTCTTTCGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-45 (SEQ ID NO:634)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCCTTTATTCGTCCGAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-47 (SEQ ID NO:635)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCGTGGTCTTCCTTTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGCACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

FIG. 600

>DOM4-130-48 (SEQ ID NO:636)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-49 (SEQ ID NO:637)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGGTACGTCCGATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-50 (SEQ ID NO:638)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGGAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-52 (SEQ ID NO:639)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTACTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAGACGG

>DOM4-130-54 (SEQ ID NO:640)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-55 (SEQ ID NO:641)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCTGATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-56 (SEQ ID NO:642)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGCGGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6PP

>DOM4-130-57 (SEQ ID NO:643)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCCGGGCAAGTCAGGCGATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-58 (SEQ ID NO:644)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCCGGGCAAGTCAGCAGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-59 (SEQ ID NO:645)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACGATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-60 (SEQ ID NO:646)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAGTATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-61 (SEQ ID NO:647)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-62 (SEQ ID NO:648)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGGGGTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-63 (SEQ ID NO:649)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCGTCGCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTATTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6QQ

>DOM4-130-64 (SEQ ID NO:650)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCTTCTGGGTACTTTCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-65 (SEQ ID NO:651)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTGCTTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-66 (SEQ ID NO:652)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTCTGTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-67 (SEQ ID NO:653)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACCATCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-68 (SEQ ID NO:654)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTGGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-69 (SEQ ID NO:655)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTCCTACGTTCGGCCAA
GGCACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-70 (SEQ ID NO:656)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATGGGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6RR

>DOM4-130-71 (SEQ ID NO:657)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTTCCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-72 (SEQ ID NO:658)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAATGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-73 (SEQ ID NO:659)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTACTGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAGGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-74 (SEQ ID NO:660)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGCAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAATGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-75 (SEQ ID NO:661)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGCGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-76 (SEQ ID NO:662)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTACTGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-77 (SEQ ID NO:663)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAACCTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GATGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6SS

>DOM4-130-78 (SEQ ID NO:664)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTACCTTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-79 (SEQ ID NO:665)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAAAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-80 (SEQ ID NO:666)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAACGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-81 (SEQ ID NO:667)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGAGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-82 (SEQ ID NO:668)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCAGC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGACCAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-83 (SEQ ID NO:669)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGAACAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-84 (SEQ ID NO:670)
GACATCCAGATGACTCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGTACAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6TT

>DOM4-130-85 (SEQ ID NO:671)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGTTCAGTGGAGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-86 (SEQ ID NO:672)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCTCAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-87 (SEQ ID NO:673)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCGGAGTGGCGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCC
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-88 (SEQ ID NO:674)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCCCAGTGGCGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-89 (SEQ ID NO:675)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCCCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACCCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-90 (SEQ ID NO:676)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACCCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-91 (SEQ ID NO:677)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACACGGCGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6UU

>DOM4-130-92 (SEQ ID NO:678)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACTCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCGGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-93 (SEQ ID NO:679)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-94 (SEQ ID NO:680)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCTGAGTTGCAATTCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-95 (SEQ ID NO:681)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAACAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-96 (SEQ ID NO:682)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTACCCCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-97 (SEQ ID NO:683)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTAAGCCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-98 (SEQ ID NO:684)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATTAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTATGTACTACTGTGCGCCGTCTTTTTACTTTCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6VV

>DOM4-130-99 (SEQ ID NO:685)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTTCCCCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-100 (SEQ ID NO:686)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCTCCCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-101 (SEQ ID NO:687)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAAGCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-102 (SEQ ID NO:688)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCGGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTATTGTCAAGCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-103 (SEQ ID NO:689)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAAGGGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-104 (SEQ ID NO:690)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-105 (SEQ ID NO:691)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCACCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6WW

>DOM4-130-106 (SEQ ID NO:692)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCATGTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-107 (SEQ ID NO:693)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCTTGATCGTCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-108 (SEQ ID NO:694)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAAATTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-109 (SEQ ID NO:695)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTCCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGAGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-110 (SEQ ID NO:696)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTACGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTTCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-111 (SEQ ID NO:697)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATAGCGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-112 (SEQ ID NO:698)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATCTCGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCACTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6XX

>DOM4-130-113 (SEQ ID NO:699)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATGGCGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-114 (SEQ ID NO:700)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCCGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTCGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-115 (SEQ ID NO:701)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATCTGGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-116 (SEQ ID NO:702)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTTCGTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-117 (SEQ ID NO:703)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGCGTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-118 (SEQ ID NO:704)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGTGTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-119 (SEQ ID NO:705)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCAGCTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6YY

>DOM4-130-120 (SEQ ID NO:706)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGCGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-121 (SEQ ID NO:707)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCACGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-122 (SEQ ID NO:708)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGACTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-123 (SEQ ID NO:709)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCGGAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-124 (SEQ ID NO:710)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTTCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAACCCCGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-125 (SEQ ID NO:711)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCGGCCCCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-126 (SEQ ID NO:712)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCGGCCCGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6ZZ

>DOM4-130-127 (SEQ ID NO:713)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAAGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-128 (SEQ ID NO:714)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCGGAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-129 (SEQ ID NO:715)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCGGAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-130 (SEQ ID NO:716)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGTCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAAGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-131 (SEQ ID NO:717)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAATTTTGGTTCCGAGTTGCAAAGTGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTCGCTACGTACTACTGTCAACCGGCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-132 (SEQ ID NO:718)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-130-133 (SEQ ID NO:719)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGACGATTTACCTGAATTTAGACTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCAGCTTTGGTTCCGAGTTGCAAAAGGGTGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATATGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGGCTTTTTACTTCCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6AAA

>DOM4-131 (SEQ ID NO:720)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCRAGTCAGCAGATTTATAATGCTTTACGGTGGTACCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATAAGTCCCAGTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGACTTATAGTTTTCCTCATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-132 (SEQ ID NO:721)
GACATCCAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACC
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGGATATTTGGCTTAATTTATCGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATGATGGTTCCACTTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACCGTCGTTTATTTGGCCTTATACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

>DOM4-133 (SEQ ID NO:722)
GACATCAAGATGACCCAGTCTCCATCCTCCCTGTCTGCATCTGTAGGAGACCGTGTCACT
ATCACTTGCCGGGCAAGTCAGAATATTGGTAGGGAGTTACGGTGGTATCAGCAGAAACCA
GGGAAAGCCCCTAAGCTCCTGATCTATCATGCGTCCCATTTGCAAAGTGGGGTCCCATCA
CGTTTCAGTGGCAGTGGATCTGGGACAGATTTCACTCTCACCATCAGCAGTCTGCAACCT
GAAGATTTTGCTACGTACTACTGTCAACAGTATTATTATTTCCTCTTACGTTCGGCCAA
GGGACCAAGGTGGAAATCAAACGG

FIG. 6BBB

VKs seleccionados contra MSA

Numeración_Kabat	5	10	15	20	25	30	35
MSA16	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I X X X L X W						
MSA 12	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I F X X L X W						
MSA 26	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I Y X X L X W						

Numeración_Kabat	40	45	50	55	60	65	70
MSA16	Y Q Q K P G K A P K L L I Y G A S X L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
MSA 12	Y Q Q K P G K A P K L L I Y A A S X L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
MSA 26	Y Q Q K P G K A P K L L I Y X A S T L Q S G V P S R F S G S G S G T D						

Numeración_Kabat	75	80	85	90	95	100	105
MSA16	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q G A X W P Q T F G Q G T K V E						
MSA 12	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V A L Y P K T F G Q G T K V E						
MSA 26	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V X X V P X T F G Q G T K V E						

Numeración_Kabat	
MSA16	I K R
MSA 12	I K R
MSA 26	I K R

FIG. 7A

VKs seleccionados contra RSA

Numeración_Kabat	5	10	15	20	25	30	35
DOM7r-1	D I Q Z T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I G R Y L R W						
DOM7r-3	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I G R Y L R W						
DOM7r-4	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I G R Y L R W						
DOM7r-5	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I S R Q L R W						
DOM7r-7	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q Y I G R Y L R W						
DOM7r-8	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I H R Q L R W						

Numeración_Kabat	40	45	50	55	60	65	70
DOM7r-1	Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-3	Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-4	Y Q Q K P G K A P K L L I Y W G S Q L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-5	Y Q Q K P G K A P R L L I Y G A S V L Q S G I P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-7	Y Q Q K P G K A P K L L I Y D S S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-8	Y Q Q K P G K A P K L L I Y Y A S I L Q S G V P S R F S G S G S G T D						

Numeración_Kabat	75	80	85	90	95	100	105
DOM7r-1	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y R W P Y T F G Q G T R V E						
DOM7r-3	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y W Q P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-4	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y L Q P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-5	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y I T P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-7	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y S S P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-8	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T F S R P S T F G Q G T K V E						

Numeración_Kabat	
DOM7r-1	I K R
DOM7r-3	I K R
DOM7r-4	I K R
DOM7r-5	V K R
DOM7r-7	I K R
DOM7r-8	I K R

FIG. 7B

VKs seleccionados contra HSA

Numeración_Kabat	5	10	15	20	25	30	35
DOM7h-2	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q K I A T Y L N W						
DOM7h-3	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I D T G L A W						
DOM7h-4	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q E I Y S W L A W						
DOM7h-6	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W						
DOM7h-1	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W						
DOM7h-7	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W						

Numeración_Kabat	40	45	50	55	60	65	70
DOM7h-2	Y Q Q K P G K A P K L L I Y R S S S L Q S G V P S R F S G S G S G T V						
DOM7h-3	Y Q Q K P G K A P R L L I Y N V G R L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7h-4	Y Q Q R P G K A P K L L I Y W A S K L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7h-6	Y Q Q K P G K A P T L L I Y R L S V L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7h-1	Y Q Q K P G K A P K L L I Y R N S F L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7h-7	Y Q Q K P G K A P K L L I Y R N S Q L Q S G V P S R F S G S G S G T D						

Numeración_Kabat	75	80	85	90	95	100	105
DOM7h-2	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y A V P P T F G Q G T K V E						
DOM7h-3	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y W G S P T T F G Q G T K V E						
DOM7h-4	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q V I G D P V T F G Q G T K V E						
DOM7h-6	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y N V P P T F G Q G T K V E						
DOM7h-1	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y T V P P T F G Q G T K V E						
DOM7h-7	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T F A V P P T F G Q G T K V E						

Numeración_Kabat	
DOM7h-2	I K R
DOM7h-3	I K R
DOM7h-4	I K R
DOM7h-6	I K R
DOM7h-1	I K Q
DOM7h-7	I K R

FIG. 7C

VKs seleccionados contra HSA

Numeración_Kabat	5	10	15	20	25	30	35
DOM7h-22	EVQL L ESGG G LVQP G GSLR L SCAA S GFTF S KYWM S						
DOM7h-23	EVQL L ESGG G LVQP G GSLR L SCAA S GFTF Y DYWM S						
DOM7h-24	EVQL L ESGG G LVQP G GSLR L SCAA S GFTF H RYSM S						
DOM7h-25	EVQL L ESGG G LVQP G GSLR L SCAA S GFTF W KYNM A						
DOM7h-26	EVQL L ESGG G LVQP G GSLR L SCTA S GFTF D EYNM S						
DOM7h-21	EVQL L ESGG G LVQP G GSLR L SCAA S GFTF D LYDM S						
DOM7h-27	EVQL L ESGG G LVQP G GSLR L SCAA S GFTF S DYRM S						
Consensus	EVQL L ESGG G LVQP G GSLR L SCAA S GFTF X XYNM S						

Numeración_Kabat	40	45	50	54	59	64	69
DOM7h-22	WVRQ A PGKG L EWVS S IDFM G PHTY Y ADSV K GRFT I						
DOM7h-23	WVRQ A PGKG L EWVS T ITHT G GVTY Y ADSV K GRFT I						
DOM7h-24	WVRQ A PGKG L EWVS T ILPG G DVTY Y ADSV K GRFT I						
DOM7h-25	WVRQ A PGKG L EWVS T ILGH G WNTY Y ADSV K GRFT I						
DOM7h-26	WVRQ A PGKG L EWVS T ILPH G DRTY Y ADSV K GRFT I						
DOM7h-21	WVRQ A PGKG L EWVS S IVMS G VRTY Y ADSV K GRFT I						
DOM7h-27	WVRQ A PGKG L EWVS T IISM G KFTY Y ADSV K GRFT I						

Numeración_Kabat	74	79	82b	86	91	96	100a
DOM7h-22	SRDN S KNTL Y LQMN S LRAE D TAVY Y CAKG R TSWL P						
DOM7h-23	SRDN S KNTL Y LQMN S LRAE D TAVY Y CAKQ N PSYQ -						
DOM7h-24	SRDN S KNTL Y LQMN S LRAE D TAVY Y CAKQ T PDYW -						
DOM7h-25	SRDN S KNTL Y LQMN S LRAE D TAVY Y CAKT M DYK- -						
DOM7h-26	SRDN S KNTL Y LQMN S LRAE D TAVY Y CAKQ D PLYR -						
DOM7h-21	SRDN S KNTL Y LQMN S LRAE D TAVY Y CAKL N QSYH W						
DOM7h-27	SRDN S KNTL Y LQMN S LRAE D TAVY Y CAKQ D WMYM -						

Numeración_Kabat	100c	109	110
DOM7h-22	MKGK F DYWG Q GTLV T VSS		
DOM7h-23	---- F DYWG Q GTLV T VSS		
DOM7h-24	---- F DYWG Q GTLV T VSS		
DOM7h-25	---- F DYWG Q GTLV T VSS		
DOM7h-26	---- F DYWG Q GTLV T VSS		
DOM7h-21	D-S- F DYWG Q GTLV T VSS		
DOM7h-27	---- F DYWG Q GTLV T VSS		

FIG. 7D

VKs seleccionados contra RSA

Numeración_Kabat	5	10	15	20	25	30	35
DOM7h-8	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I S S Y L N W						
DOM7r-13	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q H I H R E L R W						
DOM7r-14	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q H I H R E L R W						

Numeración_Kabat	40	45	50	55	60	65	70
DOM7h-8	Y Q Q K P G K A P K L L I Y R N S P L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-13	Y Q Q K P G K A P K L L I Y Q A S R L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-14	Y Q Q K P G K A P K L L I Y Q A S R L Q S G V P S R F S G S G S G T D						

Numeración_Kabat	75	80	85	90	95	100	105
DOM7h-8	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T Y R V P P T F G Q G T K V E						
DOM7r-13	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q K Y L P P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-14	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y R V P Y T F G Q G T K V E						

Numeración_Kabat	
DOM7h-8	I K R
DOM7r-13	I K R
DOM7r-14	I K R

FIG. 7E

Numeración_Kabat	5	10	15	20	25	30	35
DOM7r-15	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q S I G R R L K W						
DOM7r-16	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q K I Y K N L R W						
DOM7r-17	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q K I Y N N L R W						
DOM7r-18	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I Y K S L G W						
DOM7r-19	D I Q M T Q S P S S L S A S V G D R V T I T C R A S Q W I Y R H L R W						

Numeración_Kabat	40	45	50	55	60	65	70
DOM7r-15	Y Q Q K P G A A P R L L I Y R T S W L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-16	Y Q Q K P G K A P K L L I Y N S S I L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-17	Y Q Q K P G K A P K L L I Y N T S I L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-18	Y Q Q K P G K A P K L L I Y Q S S L L Q S G V P S R F S G S G S G T D						
DOM7r-19	Y Q Q K P G K A P K L L I Y D A S R L Q S G V P T R F S G S G S G T D						

Numeración_Kabat	75	80	85	90	95	100	105
DOM7r-15	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T S Q W P H T F G Q G T K V E						
DOM7r-16	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R Y L S P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-17	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q R W R A P Y T F G Q G T K V E						
DOM7r-18	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q Y H Q M P R T F G Q G T K V E						
DOM7r-19	F T L T I S S L Q P E D F A T Y Y C Q Q T H N P P K T F G Q G T K V E						

Numeración_Kabat	
DOM7r-15	I K R
DOM7r-16	I K R
DOM7r-17	I K R
DOM7r-18	I K R
DOM7r-19	I K R

FIG. 8

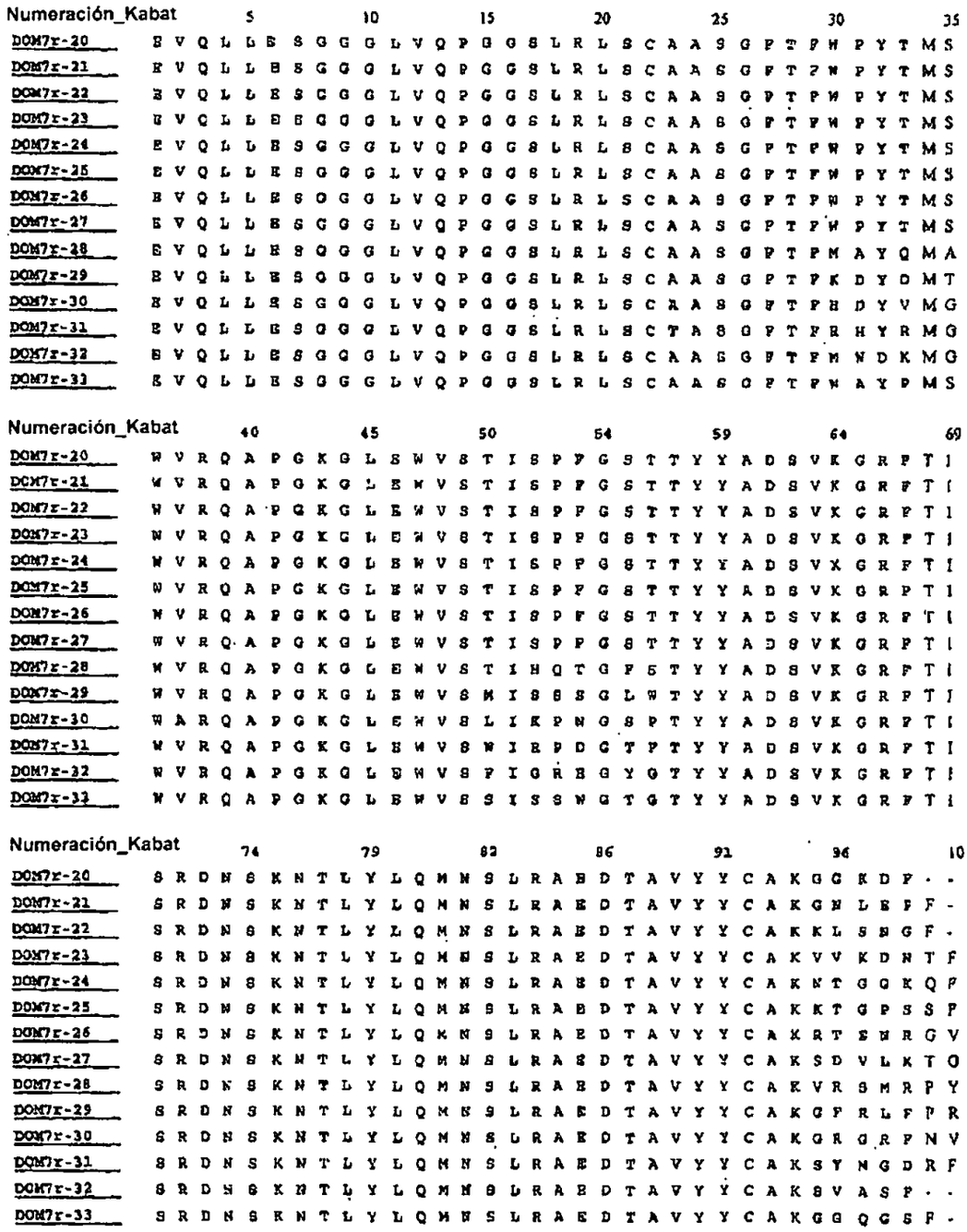

Numeración_Kabat 5 10 15 20 25 30 35
DOM7r-20 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W P Y T M S
DOM7r-21 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W P Y T M S
DOM7r-22 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W P Y T M S
DOM7r-23 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W P Y T M S
DOM7r-24 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W P Y T M S
DOM7r-25 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W P Y T M S
DOM7r-26 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W P Y T M S
DOM7r-27 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W P Y T M S
DOM7r-28 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F M A Y Q M A
DOM7r-29 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F K D Y D M T
DOM7r-30 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F H D Y V M G
DOM7r-31 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C T A S G F T F R H Y R M G
DOM7r-32 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F M N D K M G
DOM7r-33 E V Q L L E S G G G L V Q P G G S L R L S C A A S G F T F W A Y P M S
Numeración_Kabat 40 45 50 54 59 64 69
DOM7r-20 W V R Q A P G K G L E W V S T I S P F G S T T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-21 W V R Q A P G K G L E W V S T I S P F G S T T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-22 W V R Q A P G K G L E W V S T I S P F G S T T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-23 W V R Q A P G K G L E W V S T I S P F G S T T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-24 W V R Q A P G K G L E W V S T I S P F G S T T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-25 W V R Q A P G K G L E W V S T I S P F G S T T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-26 W V R Q A P G K G L E W V S T I S P F G S T T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-27 W V R Q A P G K G L E W V S T I S P F G S T T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-28 W V R Q A P G K G L E W V S T I H Q T G F S T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-29 W V R Q A P G K G L E W V S M I S S S G L W T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-30 W A R Q A P G K G L E W V S L I K P W G S P T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-31 W V R Q A P G K G L E W V S W I E P D G T P T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-32 W V R Q A P G K G L E W V S F I G R E G Y G T Y Y A D S V K G R F T I
DOM7r-33 W V R Q A P G K G L E W V S S I S S W G T G T Y Y A D S V K G R F T I
Numeración_Kabat 74 79 83 86 91 96 10
DOM7r-20 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G G K D F - -
DOM7r-21 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G N L E F F -
DOM7r-22 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K K L S N G F -
DOM7r-23 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K V V K D N T F
DOM7r-24 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K N T G G K Q F
DOM7r-25 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K K T G P S S F
DOM7r-26 S R D N S K N T L Y L Q K N S L R A E D T A V Y Y C A K R T S N R G V
DOM7r-27 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K S D V L K T O
DOM7r-28 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K V R S M R P Y
DOM7r-29 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G F R L F F R
DOM7r-30 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G R G R F N V
DOM7r-31 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K S Y N G D R F
DOM7r-32 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K S V A S F - -
DOM7r-33 S R D N S K N T L Y L Q M N S L R A E D T A V Y Y C A K G G Q G S F -

FIG. 9A

Numeración_Kabat					10					10				11		
DOM7r-30	-	-	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-31	-	-	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-32	-	-	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-33	-	-	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-34	-	-	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-35	-	-	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-36	S	F	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-37	L	D	G	P	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-38	K	F	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-39	T	F	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-40	L	Q	P	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-41	-	-	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-42	-	-	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S
DOM7r-43	-	-	-	-	D	Y	W	G	Q	G	T	L	V	T	V	S	S

FIG. 9B

	Secuencia
	Albúmina de suero anti-ratón
A	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLSCEASGFTFSRFGMTWVRQAPGKGVEWV SGISSLGDSTLYADSVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYC TIGGSLNPGGQGTQVTVSS
B	QVQLQESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFRNFGMSWVRQAPGKEPEWV SSISGSGSNTIYADSVKDRFTISRDNAKSTLYLQMNSLKPEDTAVYYC TIGGSLSRSSQGTQVTVSS
C	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLTCTASGFTFSSFGMSWVRQAPGKGLEWV SAISSDSGTKNYADSVKGRFTISRDNAKKMLFLQMNSLRPEDTAVYYC VIGRGSPSSQGTQVTVSS
D	QVQLQESGGGLVQPGGSLRLTCTASGFTFRSFGMSWVRQAPGKGLEWV SAISADGSDKRYADSVKGRFTISRDNGKKMLTLDMNSLKPEDTAVYYC VIGRGSPASQGTQVTVSS
E	AVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCVVSGTTFSSAAMGWFRQAPGKEREFV GAIKWSGTSTYYTDSVKGRFTISRDNVKNTVYLQMNNLKPEDTGVYTC AADRDRYRDRMGPMTTTDFRFWGQGTQVTVSS
F	QVKLEESGGGLVQTGGSLRLSCAASGRTFSSFAMGWFRQAPGREREFV ASIGSSGITTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPHDTGLCYC AVNRYGIFYRSGTQYQNWGQGTQVTVSS
G	EVQLEESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFNDYAMGWYRQAPGKERDMV ATISIGGRTYYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAIYYCV AHRQTVVRGFYLLWGQGTQVTVSS
H	QVQLVESGGKLVQAGGSLRLSCAASGRTFSNYAMGWFRQAPGKEREFV AGSGRSNSYNYYSDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AASTNLWPRDRNLYAYWGQGTQVTVSS
I	EVQLVESGGGLVQAGDSLRLSCAASGRSLGIYRMGWFRQVPGKEREFV AAISWSGGTTRYLDSVKGRFTISRDSTKNAVYLQMNSLKPEDTAVYYC AVDSSGRLYWTLSTSYDYWGQGTQVTVSS
J	QVQLVEFGGGLVQAGDSLRLSCAASGRSLGIYKMAWFRQVPGKERE FV AAISWSGGTTRYIDSVKGRFTLSRDNTKNMVYLQMNSLKPDDTAVYYC AVDSSGRLYWTLSTSYDYWGQGTQVTVSS
K	EVQLVESGGGLVQAGGSLSLSCAASGRTFSPYTMGWFRQAPGKERE FL AGVTWSGGSTFYGDSVKGRFTASRDSAKNTVTLEMNSLNPEDTAVYYC AAAYGGGLYRDPRSYDYWGRGTQVTVSS
L	AVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTLDAWPIAWFRQAPGKEREGV SCIRDGTTYYADSVKGRFTISSDNANNTVYLQTNSLKPEDTAVYYCAA PSGPATGSSHTFGIYWNLRDDYDNWGQGTQVTVSS
M	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGFTFDHYTIGWFRQVPGKEREGV SCISSSDGSTYYADSVKGRFTISSDNAKNTVYLQMNTLEPDDTAVYYC AAGGLLLRVEELQASDYDYWGQGIQVTVSS
N	AVQLVDSGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTLDYYAIGWFRQAPGKEREGV ACISNSDGSTYYGDSVKGRFTISRDNAKTTVYLQMNSLKPEDTAVYYC ATADRHYSASHHPFADFAFNSWGQGTQVTVSS
O	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAAYGLTFWRAAMAWFRRAPGKERELV VARNWGDGSTRYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTAVYYC AAVRTYGSAIYDIWGQGTQVTVSS
P	EVQLVESGGGLVQDGGSLRLSCIPSGRTFANYAMGWFRQAPGKEREFV AAINRNGGTTNYADALKGRFTISRDNTKNTAFLQMNSLKPDDTAVYYC AAREWPFSTIPSGWRYWGQGTQVTVSS
Q	DVQLVESGGGWVQPGGSLRLSCAASGPTASSHAIGWFRQAPGKEREFV VGINRGGVTRDYADSVKGRFAYSRDNVKNTVYLQMNFLKPEDSAIYIC AARPEYSFTAMSKGDMDYWGKGTLVTVSS

FIG. 10

>TAR2h-12 (SEQ ID NO:785)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFV-AYNMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIDMYGAKTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LCLMDCSGDIFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-13 (SEQ ID NO:786)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFP-ADEMY-WVRQAPGKGLEWVS--SIGWPGGATYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---YGRNFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-14 (SEQ ID NO:787)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-QYDMS-WVRQAPGKGLEWVS--LIDPSGGHTYYADSVKG--RFTISRN
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PVFSDWPAVEFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-16 (SEQ ID NO:788)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-NYDMQ-WVRQAPGKGLEWVS--SIDGTGGTTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAQ---ETNAFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-17 (SEQ ID NO:789)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-GYQMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIDFTGAHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LSDDLTLPERFPFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-18 (SEQ ID NO:790)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-DYNMT-WVRQAPGKGLEWVS--WIDQEGVFTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---DFSAAVMLRTSFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-19 (SEQ ID NO:791)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGFTFE-DYGMV-WVRQAPGKGLEWVS--QISIDGRTTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---RIFEFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-20 (SEQ ID NO:792)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-AYNMS-WVRQAPGKGLEWVS--AISPSGNETYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---GAGEAFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-21 (SEQ ID NO:793)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-EYNMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIGHSGQHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAE---LNNLMFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-22 (SEQ ID NO:794)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-EYNMA-WVRQAPGKGQEWVS--FISTGGHVTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PSVRFRSSIFDY---WGQGTLVTVSS

FIG. 11A

>TAR2h-23 (SEQ ID NO:795)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGYTFT-EYTMG-WVRQAPGKGLEWVS--WIAVDGIHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LDWTATDFSIFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-24 (SEQ ID NO:796)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-NYTML-WVRQAPGKGLEWVS--VISAEGRTTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LNMKATNFKDFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-25 (SEQ ID NO:797)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-EYAML-WVRQAPGKGLEWVS--LIDRTGVITYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---RDYQYHLYQDFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-26 (SEQ ID NO:798)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-TYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIDPEGYHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAE---TNRPLTYKPWFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-27 (SEQ ID NO:799)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-DYNMA-WVRQAPGKGLEWVS--FISQEGHHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---FSTIATLSLFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-29 (SEQ ID NO:800)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-TYNMG-WVRQAPGKGLEWVS--SIAWLGSETYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---HCKAECTGDLFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-30 (SEQ ID NO:801)
EVQLLESGGGLVQPGGALRLSCAASGFTFG-IYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--SISGVGMETYYADSVKG--RFTISRD
NSENTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---HSYPTRGRHLFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-32 (SEQ ID NO:802)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-33 (SEQ ID NO:803)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFH-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISSSGGITYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---STQAQGLELDY---WGQGTLVTVSS

FIG. 11B

>TAR2h-10-1(SEQ ID NO:804)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNNLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-2 (SEQ ID NO:805)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-3 (SEQ ID NO:806)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLTCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-4 (SEQ ID NO:807)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WIRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-5 (SEQ ID NO:808)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-6 (SEQ ID NO:809)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGPEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-7 (SEQ ID NO:810)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAKDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-8 (SEQ ID NO:811)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAGDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-9 (SEQ ID NO:812)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGRTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---WGQGTLVTVSS

FIG. 11C

>TAR2h-10-10 (SEQ ID NO:813)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDD---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-11 (SEQ ID NO:814)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSKYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-12 (SEQ ID NO:815)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-WYWMG-WVRQAPGKGLEWAS--AISGSGGNTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-13 (SEQ ID NO:816)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLGWVS--AISGSGGSTYYADSVRG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-14 (SEQ ID NO:817)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRXSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGPEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-15 (SEQ ID NO:818)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGRGTLVTVSS

>TAR2h-10-16 (SEQ ID NO:819)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WIRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAKDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-17 (SEQ ID NO:820)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WIRQAPGKGLGWVS--AISGSGGSTYYADSVRG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-18 (SEQ ID NO:821)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-WYWMG-WVRQAPGKGLEWAS--AISGSGGNTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---WGQGTLVTVSS

FIG. 11D

>TAR2h-10-19 (SEQ ID NO:822)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLGWVS--AISGSGGSTYYADSVRG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAKDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-20 (SEQ ID NO:823)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-WYWMG-WVRQAPGKGLEWAS--AISGSGGNTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAKDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-21 (SEQ ID NO:824)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAKDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-22 (SEQ ID NO:825)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-WYWMG-WVRQAPGKGLGWVS--AISGSGGSTYYADSVRG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-27 (SEQ ID NO:826)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-29 (SEQ ID NO:827)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-31 (SEQ ID NO:828)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKSTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-35 (SEQ ID NO:829)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFDFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLHAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-36 (SEQ ID NO:830)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAVSGLTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

FIG. 11E

>TAR2h-10-37 (SEQ ID NO:831)
EVQLLGSGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-38 (SEQ ID NO:832)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAKDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-45 (SEQ ID NO:833)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-PYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-47 (SEQ ID NO:834)
EVQLLESGGGFVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMS-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDASVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-48 (SEQ ID NO:835)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLPCAASGFTFE-WYWMT-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-57 (SEQ ID NO:836)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-56 (SEQ ID NO:837)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AVSGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-58 (SEQ ID NO:838)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGLTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGDSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-66 (SEQ ID NO:839)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AMSGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGN---RGLGTLVTVSS

FIG. 11F

>TAR2h-10-64 (SEQ ID NO:840)
EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFD-WYWMG-WVRQAPGKGLEWAS--AISGSGGSTYYADSVKD--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPDFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-65 (SEQ ID NO:841)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDGAVYYCAK---VKLGGELNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-68 (SEQ ID NO:842)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGN---RGQGTPVTVSS

>TAR2h-10-69 (SEQ ID NO:843)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRPEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGP---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-67 (SEQ ID NO:844)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGN---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-61 (SEQ ID NO:845)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTIE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-62 (SEQ ID NO:846)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-63 (SEQ ID NO:847)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVT--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-60 (SEQ ID NO:848)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGDSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGGPNFGY---RGQGTLVTVSS

FIG. 11G

>TAR2h-10-55 (SEQ ID NO:849)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFE~WYWMG~WVRQAPGKGLEWVS~~AISGSGDSTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYQQMNSLRAEDAAVYYCAK~~~VKLGGGPNFGY~~~RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-59 (SEQ ID NO:850)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFSFE~WYWMG~WVRQAPGKGLEWVS~~AISGSGGSTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK~~~VKLGGGPNFGY~~~RGQGTLVTVSS

>TAR2h-10-70 (SEQ ID NO:851)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE~WYWMG~WVRQAPGKGLEWVS~~AISGSGGSTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK~~~VKLGGGPNYGY~~~RGQGTLVTVSS

>TAR2h-34 (SEQ ID NO:852)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFP~EYGMA~WVRQAPGKGLEWVS~~TISHGGEHTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAQ~~~HPVSHPKFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-35 (SEQ ID NO:853)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD~AYNMF~WVRQAPGKGLEWVS~~AISPSGRETYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~RYPDFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-36 (SEQ ID NO:854)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS~DYTMG~WVRQAPGKGLEWVS~~LIDRPGNHTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~WGLNVEDFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-37 (SEQ ID NO:855)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFI~EYDMG~WVRQAPGKGLEWVS~~MISSDGRLTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~TWDGLNRNFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-38 (SEQ ID NO:856)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFI~GYNMY~WVRQAPGKGLEWVS~~FISPSGRETYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~TLSADGRFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-39 (SEQ ID NO:857)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG~SYDMG~WVRQAPGKGLEWVS~~FIDVSGTLTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~TVELDGLDFDY~~~WGQGTLVTVSS

FIG. 11H

>TAR2h-40 (SEQ ID NO:858)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-DYDMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIDSSGSRTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---TAEIVNSRFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-41 (SEQ ID NO:859)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-KYQMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIDSNGHHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAE---LDNLSITPFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-42 (SEQ ID NO:860)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-KYNMY-WVRQAPGKGLEWVS--AISPKGQHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAE---GMGSDAITFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-43 (SEQ ID NO:861)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-DYTMG-WARQAPGKGLEWVS--FIDSDGLHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAQ---NPQYAYESSRFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-44 (SEQ ID NO:862)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFL-QYPMV-WVRQAPGKGLEWVS--SILAPGGPTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---HPTHTPHPNFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-45 (SEQ ID NO:863)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-GYRMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIDSEGVLTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LCSSNCNMRNFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-47 (SEQ ID NO:864)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFP-VYNMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIAGNGQQTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PASKVSPMSLTDFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-48 (SEQ ID NO:865)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFH-KYGMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIDLAGLHTYYADSVRG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---FATYSSGNEEQPFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-50 (SEQ ID NO:866)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-AYNMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIAQSGGHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---FSHPDEEGTQMFDY---WGQGTLVTVSS

FIG. 111

>TAR2h-51 (SEQ ID NO:867)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA~TYNMS~WVRQAPGKGLEWVS~~AIDAGGMHTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~GTEPFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-66 (SEQ ID NO:868)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD~EYXMG~WVRQAPGKGLEWVS~~LISPRGSKTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~YKPPFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-67 (SEQ ID NO:869)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE~DYPMA~WVRQAPGKGLEWVS~~FIGLKGIHTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~DLNNFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-68 (SEQ ID NO:870)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG~NGNMV~WVRQAPGKGLEWVS~~HIDEYGTNTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~PRNDRPGFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-70 (SEQ ID NO:871)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFP~TEEMY~WVRQAPGKGLEWVS~~GIDTGGSHTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~GLHWSSDSGPVHFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-71 (SEQ ID NO:872)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG~NVDMH~WVRQAPGKGLEWVS~~AISSAGGETYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~RMLANSPLAFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-72 (SEQ ID NO:873)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG~YEPMA~WVRQAPGKGLEWVS~~TISHTGRDTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~RWSSFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-73 (SEQ ID NO:874)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFP~SEKMA~WVRQAPGKGLEWVS~~SIDERGIMTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~RWTFNTAFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-74 (SEQ ID NO:875)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS~RENMH~WVRQAPGKGLEWVS~~GIGPRGMPTYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~GMNSHDGFDY~~~WGQGTLVTVSS

>TAR2h-75 (SEQ ID NO:876)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN~AYTMI~WVRQAPGKGLEWVS~~YIDPHGTITYYADSVKG~~RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~LPRAAPRFDY~~~WGQGTLVTVSS

FIG. 11J

>TAR2h-76 (SEQ ID NO:877)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-ASEMD-WVRQAPGKGLEWVS--AISPSGSATYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---WTPGRTTFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-77 (SEQ ID NO:878)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFP-TEHMY-WVRQAPGKGLEWVS--GIDTGGSHTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---GLHWSSDSGPVHFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-78 (SEQ ID NO:879)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFK-LYNMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIAAAGPETYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LGDISSIPQHPFDY---WGQGTLVTVSS

>TAR2h-79 (SEQ ID NO:880)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-NVDMH-WVRQAPGKGLEWVS--AISSAGGETYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---SADITKGFDY---WGQGTLVTVSS

TAR2h-15 (SEQ ID NO:881)
EVRLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF-GKYTMT-WVRQAPGKGLEWVS--HISDDGNSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VPILAPRNLFDY---WGQGTLVTVSS

TAR2h-131-8 (SEQ ID NO:882)
EVQLLESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFA-HETMV-WVRQAPGKGLEWVS--HIDRVGQD
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LPKRGPWFDY---RG
QGTLVTVSS

TAR2h-131-24 (SEQ ID NO:883)
EVQLLESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFA-HETMV-WVRQAPGKGLEWVS--HIDRVGQD
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR---LPKRGPWFDY---RG
QGTLVTVSS

TAR2h-15-8 (SEQ ID NO:884)
EVRLLESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFG-KSTMT-WVRQAPGKGLEWVS--HISDDGNS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VPILAPRNLFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-15-8-1 (SEQ ID NO:885)
EVRLLESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFNFG-KSTMT-WVRQAPGKGLEWVS-HISDDGNS
TYYADSVKG-RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK-VPILAPRNLFDY
---WGQGTLVTVSS

FIG. 11K

TAR2h-15-8-2 (SEQ ID NO:886)
EVRLLESGGGLVQPGGSLRLSCVASGFTFG-KGTMT-WVRQAPGKGLEWVS--HISDDGNS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VPILAPRNLFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-185-23 (SEQ ID NO:887)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-RYNMG-WVRQAPGKGLEWVS--LIDPSGGH
TYYAXSVKG--RSTISRNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGK---PVFSDWPAVEFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-154-10-5 (SEQ ID NO:888)
EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAAPGFTFE-HEGMV-WVRQAPGKGLEWVS--HIGEDGQS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAS---IPKAGPSFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-14-2 (SEQ ID NO:889)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGSTFD-QYDMS-WVRRAPGKGLEWVS--LIDPSGGH
TYYADSVKG--RFTISRNNTKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PVFSDWPAVEFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-151-8 (SEQ ID NO:890)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-YGNMF-WVRQAPGKGLEWIS--AISGSGGS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---DMTTDSPPGFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-152-7 (SEQ ID NO:891)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-KETMS-WVRQAPGKGLEWVS--WISPHGAH
TFYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PRFSYYPRVSFDY---RG
QGTLVTVSS

TAR2h-35-4 (SEQ ID NO:892)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-AYNMF-WFRQAPGKGPEWVS--AIGPSGRE
TYYADSVKG--RFTITRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---RYPDFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-154-7 (SEQ ID NO:893)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-HEGMV-WVRQAPGKGLEWVS--HIGEDGQS
TYYADSVKG--RFTISRDNSRNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAN---IPKAGPSFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-80 (SEQ ID NO:894)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFK-LYNMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIAAAGPE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LGDIBSIPQHPFDY---WGQGTLVTVSS

FIG. 11L

TAR2h-81 (SEQ ID NO:895)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-RENMH-WVRQAPGKGLEWVS--GIGPRGMP
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---GMNSHDGFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-82 (SEQ ID NO:896)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-ASEMD-WVRQAPGKGLEWVS--AISPSGSA
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---RMLANSPLAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-83 (SEQ ID NO:897)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-AYNMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIAQSGGH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---FSHPDEEGTQMFDY---WGQGTLVTVSS

TAR2h-84 (SEQ ID NO:898)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-DYQMA-WVRQAPGKGLEWVS--RIDRGGPH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PSWHADQYFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-85 (SEQ ID NO:899)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFK-DYNMM-WVRQAPGKGLEWVS--AIATSGRE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---FTFGGNQDFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-86 (SEQ ID NO:900)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-KYNMY-WVRQAPGKGLEWVS--AISPKGQH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAE---GMGSDAITFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-87 (SEQ ID NO:901)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-AYNMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIAQSGGH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---FSHPDEEGTQMFDY---WGQGTLVTVSS

TAR2h-88 (SEQ ID NO:902)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-RYDMP-WVRQAPGKGLEWVS--GISPRGRE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---DMINYHGTPSFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-89 (SEQ ID NO:903)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFX-NYNMV-WVRQAPGKGLEWVS--WISGAGHS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---DVDMAGKLNVFDY---WG
QGTLVTVSS

FIG. 11M

TAR2h-90 (SEQ ID NO:904)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFK~QYNMY~WVRQAPGKGLEWVS~~FISPSGGE
TYYADSVKG~~RFTTSRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~DVDMAGKLNVFDY~~~WG
QGTLVTVSS

TAR2h-91 (SEQ ID NO:905)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA~DYQMA~WVRQAPGKGLEWVS~~RIDRGGFH
TYYADSVKG~~RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~PSWHADQYFDY~~~WG
QGTLVTVSS

TAR2h-92 (SEQ ID NO:906)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLTCAASGFTFD~DVNMT~WVRQAPGKGLEWVS~~AIGPSGTE
TYYADSVKG~~RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~HSKTGSAMFDY~~~WG
QGTLVTVSS

TAR2h-93 (SEQ ID NO:907)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG~NGNMV~WVRQAPGKGLEWVS~~HIDEYGTN
TYYADSVKG~~RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~PRNDRPGFDY~~~WG
QGTLVTVSS

TAR2h-94 (SEQ ID NO:908)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS~RENMH~WVRQAPGKGLEWVS~~GIGPRGMP
TYYADSVKG~~RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~GMNSHDGPDY~~~WG
QGTLVTVSS

TAR2h-95 (SEQ ID NO:909)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFK~GSNMG~WVRQAPGKGLEWVS~~LIDGRGQH
TYYADSVKG~~RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~PSVREFDY~~~RG
QGTLVTVSS

TAR2h-96 (SEQ ID NO:910)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS~RENMH~WVRQAPGKGLEWVS~~GIGPRGMP
TYYADSVKG~~RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~RMLANSPLAFDY~~~WG
QGTLVTVSS

TAR2h-97 (SEQ ID NO:911)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCTASGFTFS~ESTMN~WVRQAPGKGLEWVS~~VITAQGGD
TYYADSVKG~~RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~PDVLFDY~~~WG
QGTLVTVSS

TAR2h-99 (SEQ ID NO:912)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE~EYNML~WVRQAPGKGLEWVS~~GIGPSGRE
TYYADSVKG~~RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK~~~GSITLFDY~~~WG
QGTLVTVSS

FIG. 11N

TAR2h-100 (SEQ ID NO:913)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-GYNMY-WVRQAPGKGLEWVS--AIDAYGTH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAE---GLQTSDHGERISFDY---WGQGTLVTVSS

TAR2h-101 (SEQ ID NO:914)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-QYDMS-WVRQAPGKGLEWVS--LIDPSGGH
TYYADSVKG--RFTISRNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PVFSDWPAVEFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-102 (SEQ ID NO:915)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-QYDMS-WVRQAPGKGLEWVS--LIDPSGGH
TYYADSVKG--RFTISRNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PVFSDWPAVEFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-103 (SEQ ID NO:916)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIDVPGLH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-104 (SEQ ID NO:917)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGS
TYYAXSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---VKLGGXPNFGY---RG
QGTLVTVSS

TAR2h-105 (SEQ ID NO:918)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIDPPSVH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-106 (SEQ ID NO:919)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIDVGGSH
TYYAXSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-107 (SEQ ID NO:920)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIDTGGVH
TYYAXSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-108 (SEQ ID NO:921)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIDVPGRH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

FIG. 11O

TAR2h-109 (SEQ ID NO:922)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIAHAGPE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-110 (SEQ ID NO:923)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIDTRGVR
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-111 (SEQ ID NO:924)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIDVPGNH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-112 (SEQ ID NO:925)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIDVGGRH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGPNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-113 (SEQ ID NO:926)
EVQLLESGGGSVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--RIDSYGRG
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VRSPYTFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-114 (SEQ ID NO:927)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-GYNMG-WVRQAPGKGLEWVS--TISTQGYH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---AFTSDFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-115 (SEQ ID NO:928)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-GYNMY-WVRQAPGKGLEWVS--GISGPGLE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAQ---GMSXTSTFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-116 (SEQ ID NO:929)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-EYYME-WVRQAPGKGLEWVS--SIDPDGSL
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---YPREKFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-117 (SEQ ID NO:930)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-KYQMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIDSNGHH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAQ---LSVQGSNLFDY---WG
QGTLVTVSS

FIG. 11P

TAR2h-118 (SEQ ID NO:931)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFV-HYTMG-WVRQAPGKGLEWVS--WIHSDGVH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---FTWGEKKTFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-119 (SEQ ID NO:932)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFM-GYDMH-WVRQAPGKGLEWVS--GISAKGTE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---GSSGSDGLFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-120 (SEQ ID NO:933)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFP-VYNMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIAGNGQQ
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---FASKVSPMSLTDFDY---WGQGTLVTVSS

TAR2h-121 (SEQ ID NO:934)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFV-QYNMH-WVRQAPGKGLEWVS--GISSGGMR
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---GIRDSTLPRGTLFDY---WGQGTLVTVSS

TAR2h-122 (SEQ ID NO:935)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-TYSMH-WVRQAPGKGLEWVS--SISLPGSR
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---HSKSSHRQSFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-123 (SEQ ID NO:936)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN-QYDMH-WVRQAPGKGLEWVS--GISFSGYE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---GRGPAPMRSLFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-124 (SEQ ID NO:937)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFV-DYPMV-WVRQAPGKGLEWVS--HITSMGES
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNMLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LPTHFPIRFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-125 (SEQ ID NO:938)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFK-QYNMY-WVRQAPGKGLEWVS--FISPSGGE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---SIKPFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-126 (SEQ ID NO:939)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-MYSMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIDFDGLH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---FSTSTMALFDY---WG
QGTLVTVSS

FIG. 11Q

TAR2h-127 (SEQ ID NO:940)
EVQLLESGGGLVRPGGSLRLSCAASGFTFP-EYNMH-WVRQAPGKGLEWVS--AIGTAGGS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNMLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---GYRPRTGSMLFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-128 (SEQ ID NO:941)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-KYNMY-WVRQAPGKGLEWVS--AISPKGQQ
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAE---GMGSDAITFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-129 (SEQ ID NO:942)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-DYDMA-WVRQAPGKGLEWVS--FIDRKGHH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---TTDIQRLNSAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-130 (SEQ ID NO:943)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-NGVMA-WVRQAPGKGLEWVS--HINENGGA
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PSIESPIFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-131 (SEQ ID NO:944)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-HEPMV-WVRQAPGKGLEWVS--HIDRVGQD
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LPKRGPRFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-132 (SEQ ID NO:945)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-ESVMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISPGGSE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---RTGPPGSTVFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-133 (SEQ ID NO:946)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-DRPMH-WVRQAPGKGLEWVS--GIGKEGQP
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LGGPFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-151 (SEQ ID NO:947)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFD-YGNMF-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---DMTTDSPPGFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-152 (SEQ ID NO:948)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-KETMS-WVRQAPGKGLEWVS--WISPHGAL
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PRFSYYPRVSFDY---WG
QGTLVTVSS

FIG. 11R

TAR2h-153 (SEQ ID NO:949)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-NGNMV-WVRQAPGKGLEWVS--HIDEYGTN
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PRNDRPGFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-154 (SEQ ID NO:950)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-NGNMV-WVRQAPGKGLEWVS--HIDXYGTN
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAGDTAVYYCAK---PRNDRPGFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-159 (SEQ ID NO:951)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-GQDMR-WVRQAPGKGLEWVS--SIPSSGFN
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---RAKDRSVSQMPYFDY---WGQGTLVTVSS

TAR2h-165 (SEQ ID NO:952)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFM-RPDMV-WVRQAPGKGLEWVS--TIKDWGDQ
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAK---ADSRAQLDFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-166 (SEQ ID NO:953)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFS-SYAMS-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---PYFLFRATSFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-168 (SEQ ID NO:954)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFH-DDDMV-WVRQAPGKGLEWVS--SIPGNGYV
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---RPDPTSVFFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-171 (SEQ ID NO:955)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-DDWMT-WVRQAPGKGLEWVS--GIAAYGIS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDAAVYYCAE---SGKVFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-172 (SEQ ID NO:956)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFV-ERPMD-WVRQAPGKGLEWVS--LIGADGLS
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LFRPGLLWFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-173 (SEQ ID NO:957)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-GQDMQ-WVRQAPGKGLEWVS--GINADGMA
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---TSPTMRSFDY---WG
QGTLVTVSS

FIG. 11S

TAR2h-174 (SEQ ID NO:958)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFG-EEYMQ-WVRQAPGKGLEWVS--LIPHTGNP
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---LANSLLFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-176 (SEQ ID NO:959)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFH-RCKMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIEYDGRD
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ECTRPYGMFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-178 (SEQ ID NO:960)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN-RYSMG-WLRQAPGKGLEWVS--FIDKVGHH
TWYEDPVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGPNAFDY---WG
QGTQVTVSS

TAR2h-201 (SEQ ID NO:961)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIAHAGPE
RYYADSVKG--RPTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISXFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-202 (SEQ ID NO:962)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYNMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIDPPSVH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAN---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-203 (SEQ ID NO:963)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--FIDPPSVH
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYXAE---ISQFGSNAFDY---WG
QGTLVTVSS

TAR2h-204 (SEQ ID NO:964)
EVQLFESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFT-RYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--MIAHAGPE
TYYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNALDY---WG
RGTLVTVSS

TAR2h-185-25 (SEQ ID NO:965)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFA-RYNMG-WVRQAPGKGLEWVS--LIDPSGGHT
YYADSVKG--RFTISRNNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCGK---PVFSDWPAVEFDY---W
GQGTVVTVSS

TAR2h-154-10 (SEQ ID NO:966)
EVQLLESGGGMVQPGGSLRLSCAASGFTFE-HEGMV-WVRQAPGKGLEWVS--HIGEDGQST
YYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAN---IPKAGPSFDY---WGQG
TLVTVSS

FIG. 11T

TAR2h-205 (SEQ ID NO:967)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFV-KYSMG-WVRQAPGKGLEWVS--QISNTGGHT
YYADSVKG--RFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---YTGRWEPFDY---WGQG
TLVTVSS

>TAR2h-10 (SEQ ID NO:968)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFE-WYWMG-WVRQAPGKGLEWVS--AISGSGGSTYYADSVKG--RFTISRD
NSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---VKLGGGPNFDY---WGQGTLVTVSS

TAR2h-5 (SEQ ID NO:969)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFDLYNMFWVRQAPGKGLEWVSFISQTGR
LTWYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTLEDFDYWGQGTLVTVS
TAR2h-5d1 (SEQ ID NO:970)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFPVYMMGWVRQAPGKGLEWVSSIDALGGR
TGYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKTMSNKTHTFDYWGQGTLVTS
TAR2h-5d2 (SEQ ID NO:971)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFVAYNMTWVRQAPGKGLEWVSSINTFGNX
TRYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGSRPFDYWGQGTLVTVS
TAR2h-5d3 (SEQ ID NO:972)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFXGYRMGWVRQAPGKGLEWVSWITRTGGT
TQYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKPAKLVGVGFDYWGQGT LVTVS

TAR2h-5d4 (SEQ ID NO:973)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRKYXMGWVRQAPGKGLEWVSQIGAKGQS
TDYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKKKRGENYFFDYWGQGT LVTVS

TAR2h-5d5 (SEQ ID NO:974)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRRYSMSWVRQAPGKGLEWVSDISRSGRY
THYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRIDSSQNGFDYWGQGT LVTVS

TAR2h-5d6 (SEQ ID NO:975)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFXGYKMFWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS
TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKQKENFDYWGQGTLVTVS
TAR2h-5d7 (SEQ ID NO:976)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGDYAMNWVRQAPGKGLEWVSVISSNGGS
TFYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRVRKRTPEFDYWGQGT LVTVS

FIG. 11U

TAR2h-5d8 (SEQ ID NO:977)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRRYKMGWVRQAPGKGLEWVSAIGRNGTK
TNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIYTGKPAAFDYWGQGT LVTVS

TAR2h-5d9 (SEQ ID NO:978)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFKKYXMSWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS
TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKMLRTQNKVFDYWGQGT LVTVS

TAR2h-5d10 (SEQ ID NO:979)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFRRYKMGWVRQAPGKGLEWVSAIGRNGTK
TNYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKIYTGKPAAFDYWGQGT LVTVS

TAR2h-5d11 (SEQ ID NO:980)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFXSYRMGWVRQAPGKGLEWVSSISSRGRH
TSYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRVPGRGRSFDYWGQGT LVTVS

TAR2h-5d12 (SEQ ID NO:981)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFPFRRYRMRWVRQAPGKGLEWVSGISPGGKH
TTYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKGEGGASSAFDYWGQGT LVTVS

TAR2h-5d13 (SEQ ID NO:982)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFXRYGMVWVRQAPGKGLEWVSAISGSGGS
TYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRHSSBARQFDYWGQGT LVTVS

FIG. 11V

TAR2m-14 (SEQ ID NO:983)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQPIGVALN-WYQQKPGKAPKLLIY--GGSYLQS
--GVPSRYSGSGSGTDFTLTISSLQPGDFATYYC---QQDWRYPGT---FGQGTKVEIKR

TAR2m-15 (SEQ ID NO:984)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITC-RASQYIHTSLQ-WYQQKPGKAPKLLIY--GSSRLQS
--GVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC---QQNHHSPFT---FGQGTKVEIKR

TAR2m-19 (SEQ ID NO:985)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTPRKYDMHWVRQAPGKGLEWVSTISPSGRRTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAENLDQVLSFDYWGQGTLVTVSS

TAR2m-20 (SEQ ID NO:986)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFGSYSMSWVRQAPGKGLEWVSGIDNGGHSTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKRSSGLPFPFDYWGQGTLVTVSS

TAR2m-21 (SEQ ID NO:987)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRYSMGWVRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWGQGTLVTVSS

TAR2m-24 (SEQ ID NO:988)
DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCRASQYIHSSLQWYQQKPGKAPKLLIYSSSRLHSGVPP
RFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQNHFRPHTFGQGTKVEIKR

TAR2m-21-23 (SEQ ID NO:989)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFN-RYSMG-WLRQAPGKGLEWVS--RIDSYGR
GTYYEDPVKG--RFSISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAK---ISQFGSNAFDY--
-WGQGTQVTVSS

TAR2m-21-07 (SEQ ID NO:990)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSRCSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISKFGSNAFDYWGQGTLVTVSS

FIG. 12A

TAR2m-21-43 (SEQ ID NO:991)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYD
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWGQGTLVTVSS

TAR2m-21-48 (SEQ ID NO:992)
EVQLLESGGGLIQPGGSLRLSCAASGFTFTRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYD
TDSVKGRFTISRDNSRNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWGQGTLVTVSS

TAR2m-21-10 (SEQ ID NO:993)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRYSMGWLRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWGQGTLVTVSS

TAR2m-21-06 (SEQ ID NO:994)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRYSMGWIRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWGQGTLVTVSS

TAR2m-21-17 (SEQ ID NO:995)
EVQLLESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFTRYSMGWVRQAPGKGLEWVSRIDSYGRGTYY
ADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAKISQFGSNAFDYWGQGTVVTVSS

FIGURE 12B

LISTADO DE SECUENCIAS

<110> Domantis Limited

Drew, Philip D.

de Wildt, Rudolf M.T.

Tomlinson, Ian M.

Basran, Amrik

<120> FORMATOS DE ANTICUERPOS DE DOMINIO NO COMPETITIVOS QUE SE ENLAZAN CON EL RECEPTOR DE INTERLEUCINA-1 TIPO-1

<130> 3440.1004002

<150> 60/742,062

<151> 2005-01-12

<160> 997

<170> FastSEQ para Windows Versión 4.0

<210> 1

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

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

<210> 2
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 2

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

<210> 3
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 3

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asp 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 4

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 4

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 5
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 6

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 7

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 7

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 8
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 8
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 Ser Ile Tyr Tyr Phe
20 25 30
Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg 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 Val Trp Arg Pro Pro Leu
85 90 95

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

<210> 9
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 9

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

<210> 10
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 10

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Thr Ser Val Gly
1 5 10 15

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

<210> 11
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 11
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 Ser Ile Asp Asp Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Trp 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Trp Leu Thr Pro Ser
85 90 95

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

<210> 12

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 12

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 Ser Ile Glu Glu Met
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Val Val Gly Thr Pro His
85 90 95

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

<210> 13

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 13

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 Ser Ile Asp Asp Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Lys Trp Met Gly Pro His
85 90 95

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

<210> 14

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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 Asn Ile Asp Trp Gly
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 15
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 15

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

<210> 16
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 16

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 Ser Ile Ser Glu Tyr
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Arg Gln Tyr Leu Arg Pro Pro Leu
85 90 95

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

<210> 17

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

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 Trp Ile Gly Val Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 18
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 18

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 Pro Ile Glu Arg Trp
20 25 30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Arg 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 His Ala Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 19

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 19

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 Asn Ile Glu Trp Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Leu 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 Asp Trp Ser Ser Pro Phe
85 90 95

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

<210> 20

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Phe Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Val Ile Gly Ile Thr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Gly Ser Leu 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 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp Gln Thr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 21
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 21
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 Glu Ile Arg Ala Ala
20 25 30
Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Val Ser Ile 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 Ser Asp Arg Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 22
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 22

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

<210> 23
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 23

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

<210> 24
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<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 Ser Ile Glu His Trp
20 25 30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Gln 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 His Leu Pro Pro Met
85 90 95

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

<210> 25

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 25

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 Ser Ile Lys Val Tyr
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Leu 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 Asp Phe Asp His Pro Ser
85 90 95

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

<210> 26

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 26

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 Ser Ile Glu Phe Phe
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Trp 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 Phe Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

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

<210> 27

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 27

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Glu
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Tyr Tyr Phe
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 28
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 28

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

<210> 29
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 29

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 Ser Ile Tyr Leu Ser
20 25 30

Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Thr Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Trp Glu Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 30

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 30

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 Ser Ile Glu His Trp
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Gln 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 His Leu Pro Pro Met
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 31
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 31

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

<210> 32

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 32

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 Ser Ile Gln Gln Trp
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Ile 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 Glu Arg Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 33

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 33

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 Ser Ile Thr His Ala
20 25 30

Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys Ala Ser Phe 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 Ser Gln Leu Leu Pro Met
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 34
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<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 Ser Ile Tyr Asn Tyr
20 25 30
Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Ala Ser Met 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 Glu Arg Ser Gly Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 35

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 35

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asn Met Leu Leu Pro Val
85 90 95

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

<210> 36

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 36

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

<210> 37
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 37
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Ser Ile Gly Trp Trp
20 25 30
Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 38
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 38

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

<210> 39
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 39

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 Ser Ile Lys Ser Arg
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Lys Ala Ser Leu 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 Ser Arg Asn Pro Ile
85 90 95

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

<210> 40

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 40

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 Ser Ile Ser Arg Ser
20 25 30

Leu His Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 41
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 41

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

<210> 42
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 42

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 Ser Ile Tyr His Tyr
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ala Ala Ser Leu 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 Gln Leu Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 43

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 43

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 44
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<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 Ser Ile Asp Asn Trp
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ala Ser Phe 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 Gly Arg Ser Ala Pro Gln
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 45

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 45

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 Ser Ile Trp Tyr Trp
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr 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 Met Ser Ser Thr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 46

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 46

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 Ser Ile Thr Met Arg
20 25 30

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

<210> 47
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 47
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 Ser Ile His Trp Leu
20 25 30
Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu 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 Asn Leu Ala Arg Pro Phe
85 90 95

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

<210> 48
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<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 Ser Ile Gly Glu Arg
20 25 30
Leu Trp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ser Ser Val 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 Ser Trp Arg Gly Pro Ala
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 49
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 49

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

<210> 50
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 50
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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 51
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 51
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 Ser Ile Ser Thr Ser
20 25 30
Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ser 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gln Trp Glu Tyr Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 52
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 52

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 Asn Ile Gly Thr Ala
20 25 30

Leu Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Trp Ala Ser Ile 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 Thr Asn Ser Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 53

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 53

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 Lys Ile Asp Asp Ala
20 25 30

Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 54
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 54

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

<210> 55
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 55

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 Glu Ile Gly Lys Glu
20 25 30

Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Val Ser Val 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 Gln Ser Tyr Pro Asn
85 90 95

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

<210> 56

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 56

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 Gln Ile Met Arg Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 57
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 57

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

<210> 58

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 58

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 Phe Thr Phe Arg Met Tyr
20 25 30

Gln Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ala Ser Gly Ala Gly 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 Ala Ala Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 59

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 59

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 Phe Thr Phe Ala Ser Tyr
20 25 30
Gln Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Ser Gly Gly Gly 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 Lys Asp Thr Gly Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 60
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 60
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 Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly 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 Ala Asn Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 61
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 61
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 Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Gly Gly 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 Glu Pro Asp Arg Ser Gly Tyr Leu Thr Arg Val Ala Phe Asp
100 105 110

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

<210> 62
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 62

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

<210> 63
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 63

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 Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30

Gly Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Thr Ala Thr Gly Lys Met 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 Ser Ser Leu Pro Ser Gly Gln Gly His Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 64

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 64

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 Phe Thr Phe Arg Glu Tyr
20 25 30

Gln Met Ser Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Ala Ser Gly Ser Gly 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 Arg Phe Lys Ile Ser Pro Val Phe Ser Ser Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 65
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 65
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 Phe Thr Phe Ala Glu Tyr
20 25 30
Gln Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Val Ser Gly Ala Gly 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 Ser Arg Asn Thr Leu Thr Asp Ser His Arg Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 66

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 66

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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Ser Gly Ala Gly 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 Trp Ala Ala Asn Phe Ser Gly Asn Tyr Arg Pro Lys Phe Asp
100 105 110

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

<210> 67

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 67

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 Phe Thr Phe Lys Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Ser Ser Ser Gly Ala Gly 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 Gly Asn Ser Ser Arg Val Ser His Thr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 68

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 68

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 Phe Thr Phe Ala Gln Tyr
20 25 30

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

<210> 69
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 69
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Met Tyr
20 25 30
Gln Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ala Ser Gly Ala Gly 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 Gly Met Met Pro Leu Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 70
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 70
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 Phe Thr Phe Gly Lys Tyr
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Leu Asp Ser Gly Val Phe 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 Asn Val Ser Thr Pro Glu Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 71

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 71

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 Phe Thr Phe Glu 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 Ser Ile Gly Met His Gly Arg Pro 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 Gln Lys Thr Ser Gln Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 72

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 72

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

<210> 73
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 73
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 Phe Thr Phe Arg Ala Tyr
20 25 30
Ala Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Gly Thr Gly Asp His 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 Ala His Gly Asn Pro Val Ser Asp Leu Ser Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 74
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 74
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 Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Ser Thr Gly Arg Thr 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 Ala Leu Glu Thr Val Ser Gly Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 75
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 75

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

<210> 76
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 76

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

<210> 77
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 77
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 Asn Ile Glu Ser Gly
20 25 30
Leu Trp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Asn Ser Ser Phe 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 Pro Trp Gln Ser Pro Thr
85 90 95

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

<210> 78

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 78

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 Asn Ile Gly Gln Asn
20 25 30

Leu Trp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Lys Leu Gln Ser Gly Val Pro Pro 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 Pro Ala Trp Gln Gly Pro Lys
85 90 95

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

<210> 79

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 79

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 Trp Ile Ser His Arg
20 25 30

Leu Met Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Ala Ser Glu 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 Asn Ala Arg Met Pro His
85 90 95

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

<210> 80

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 80

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 Ser Ile Asp Thr Gly
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 81
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 81

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

<210> 82
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 82

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 Asn Gln Arg Ile Glu Ser Ser
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Leu Ser Ser Ile 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 Gln Trp Thr Tyr Pro Phe
85 90 95

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

<210> 83

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

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 Asn Ile Gly Lys Ser
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 84
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 84

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

<210> 85

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 85

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 Gln Ala Ser Gln His Ile Gly Glu Glu
20 25 30

Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Gly 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Leu Val Trp Pro Asn
85 90 95

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

<210> 86

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 86

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 Asn Ile Lys Thr Ser
20 25 30

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

<210> 87
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 87
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 Pro Ile Trp Tyr Lys
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ala Ala Ser Met 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 Gln Leu Ile His Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 88
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 88

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

<210> 89
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 89

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

<210> 90
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 90
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 Gly Ile His Ile Ser
20 25 30
Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Gly Ser Ile 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 Gln Tyr His Phe Pro Phe
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 91
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 91
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 Pro Ile Leu Arg Ala
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Leu Ser Ser His 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 Arg Trp Val Gln Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Thr Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 92
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 92

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Arg Ile Met Lys Ala
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Leu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Gly Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Thr Asp Val Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 93

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 93

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 Asp Arg Thr
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Val Ser Phe 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 Glu Ser Lys Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 94
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 94

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

<210> 95
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 95

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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ala Asn Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 96

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 96

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 Ser Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

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

<210> 97
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 97

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

<210> 98

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 98

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 Ser Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Ser Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 99

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 99

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 Asn Ile Gly Arg Glu
20 25 30

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

<210> 100
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 100
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 His Ile Gly Val Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 101
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 101

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

<210> 102
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 102

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

<210> 103
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 103
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45
His His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asn Arg Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 104

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 104

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 Asn Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Tyr Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 105

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 105

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 Asn Ile Thr Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 106

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<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 Ala Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 107
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 107

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

<210> 108
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 108

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 Thr Lys Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45

His His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Ser Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 109

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 109

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 Ser Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

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

<210> 110
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 110

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

<210> 111

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 111

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 Trp Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 112

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 112

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 Ser Ile Phe Lys Glu
20 25 30

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

<210> 113
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 113
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 Glu Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Phe Thr Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 114
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 114

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

<210> 115
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 115

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

<210> 116
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 116
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 Ser Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 117
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 117
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 Pro Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Ser Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 118
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 118

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Leu Leu Ile
35 40 45

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

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

<210> 119

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 119

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 120
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 121
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 121

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 122

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 122

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

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

<210> 123
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 123

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

<210> 124

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 124

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 125

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 125

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

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

<210> 126
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 126
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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 127
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 127

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

<210> 128
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 128

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

<210> 129
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 129
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 Gly Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 130

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 130

Asp Ile Gln Met Ile 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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 131

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 131

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

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

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

<210> 132

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 132

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 133
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 133

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

<210> 134
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 134

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 Thr Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 135

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 135

Gly 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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Ser Lys Pro Leu Ile
35 40 45

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

<210> 136
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 136

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

<210> 137

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 137

Asp Ile Gln Met Thr Gln Phe Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ser Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 Leu Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 138

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 138

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

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

<210> 139
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 139
Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Ile Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 140
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 140

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ser Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Ile Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 141
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 141

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

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

<210> 142
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 142
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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

i<210> 143

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 143

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Trp Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 144

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 144

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Phe
35 40 45

His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 145

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 145

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

54863-08

2/2

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

<210> 146
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 146

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

<210> 147
<211> 108
<212> PRT

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

<210> 149
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 149

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

<210> 150

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 150

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Pro Leu Ile
35 40 45

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

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

<210> 151

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 151

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Ser 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 152

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 152

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Ala Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 153

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 153

Gly 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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45

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

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

<210> 154

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 154

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

<210> 155
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 155
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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Ser Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 156
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 156
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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Glu Ala Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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
Asp Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 157
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 157

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Glu Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 158

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 158

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 159
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 159

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

<210> 160
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 160

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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
35 40 45

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

Thr Ser Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 161

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 161

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 Trp Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
35 40 45

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

<210> 162
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 162

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

<210> 163

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 163

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 Trp Val Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Ile Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gln Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Gly Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 164

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 164

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp His Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30

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

<210> 165
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 165
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 Trp Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Gly Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Gly Trp Pro Leu
85 90 95

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

<210> 166
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 166

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

<210> 167
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 167

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

<210> 168
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 168
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 Ser Val Ala
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gln Gly Ser Ile 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 Ser Trp Gln Trp Pro Phe
85 90 95

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

<210> 169

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 169

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 Gly Asn Met
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ala Ser Tyr 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 Tyr Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Arg Glu Met Ile Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Gly Ile Lys Arg
100 105

<210> 170

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 170

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 Gly Glu Glu
20 25 30

Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Ser Ala Ser Ser Leu Arg 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 Val Thr Ser Pro Asn
85 90 95

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

<210> 171

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 171

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 Gly Ile Gln Thr Phe
20 25 30

Leu Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 172
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 172

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

<210> 173
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 173

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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 174

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 174

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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

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

<210> 175
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 175

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

<210> 176

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 176

Asp Ile Gln Leu 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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His 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 Arg Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Ser Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 177

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 177

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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

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

<210> 178
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 178
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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 179
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 179
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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Pro Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Arg Gly Ser Gly Thr Asp Phe Ser Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 180
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 180
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 Asn Ile Gly Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 181
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 181
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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

Thr Ile Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 182

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 182

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 Asn Ile Gly Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 183

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 183

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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Tyr 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 184

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 184

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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 185
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 185

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

<210> 186
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 186

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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Pro Leu Ile
35 40 45

Tyr His 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 187

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 187

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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

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

<210> 188
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Asn Lys Arg
100 105

<210> 189

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 189

Glu Ile Lys 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 Lys Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Leu Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 190

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 190

Pro 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 Ser Ser Ile Asp Arg Glu
20 25 30

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

<210> 191
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 191
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 Asn Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Met Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 192
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Leu Arg 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 193
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 193

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

<210> 194
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 194
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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Ile Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 195
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 195
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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Asp Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Gln Arg 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 196
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 196

Asn Ile Asp 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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Arg 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 197

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 197

His Ile Ser 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 Ser Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

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

<210> 198
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 198
Glu Ile Arg 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 Asn Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Gly 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 199
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 199

Arg 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 Asn Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Ile Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 200

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 200

Pro Ile Arg 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 Ala Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

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

<210> 201
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 201
Thr Ile Ser 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 Ser Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Arg Gly Ala 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 202

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 202

Arg Ile Leu 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 Leu Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Phe Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu His Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 203

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 203

Gly 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 Ile Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

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

<210> 204
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 204
Ser 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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu His Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 205
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 205

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

<210> 206
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 206

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

<210> 207
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 207
Thr 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 Glu Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Ile Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 208
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 208
Gln Ile Leu 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 Ser Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Met Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 209
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 209

Gln 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 Gly Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 210

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 210

Asp Ile Leu 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 Ser Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Met Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 211
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 211

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

<210> 212
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 212

Gly 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 Asn Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95

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

<210> 213

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 213

Pro Ile Lys 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 Arg Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45

Tyr His Ala Ser Arg Leu Met His 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 214
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 214
Asn 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 Asn Ile Asp Arg Glu
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Met Phe Leu Ile
35 40 45
Tyr His Ala Ser Arg Leu Tyr Lys 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 His Asp Phe Pro Leu
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 215

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 215

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 216

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 216

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 217
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 217
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Phe Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 218
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 218

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

<210> 219
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 219

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

<210> 220
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 220
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 Phe Leu Asn
20 25 30
Leu Glu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 221
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 221
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Leu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 222
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 222

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 223

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 223

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 224
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 224

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

<210> 225
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 225

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Pro Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Tyr Leu Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 226

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 226

Asp Ile Gln Val 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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 227
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 227

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

<210> 228

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 228

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Gly 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 Pro Ser Phe Tyr His Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 229

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 229

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 230
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 230
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 Trp Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

561

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

<210> 231
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 231

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

<210> 232
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 232

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 233
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 233
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 Leu Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 234

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 234

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asp 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 Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 235

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 235

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 Trp Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asp 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 Pro Ser Phe Met Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 236

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 236

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Asn Arg Arg
100 105

<210> 237
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 237

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

<210> 238
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 238

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Leu Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 239

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 239

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asn Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 240

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 240

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Glu Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 241

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 241

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 242

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 242

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Phe Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 243
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 243
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Ala Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Leu Tyr Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 244
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 244

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Ser Ser Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 245
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 245

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

<210> 246
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 246
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Leu Ala Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 247

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 247

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Gly Leu Thr Ser Asp 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 248

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 248

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 249

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 249

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ala 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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Thr Pro Gly Asn Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 250
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 250
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Gly Thr Ser Asn 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 251
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 251

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Arg Thr Ser Ser Asp 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 252

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 252

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Thr Val Gly Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 253

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 253

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ala Leu Val Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 254

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 254

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

His His Cys Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 255

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 255

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 256
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 256
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Leu Val Ser Asp 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 257
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 257

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

<210> 258
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 258

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

<210> 259
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 259
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 260

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Trp Ser Ser Phe 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 261

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asp 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 262

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 262

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Thr Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 263
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 263
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Glu Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Arg Arg
100 105

<210> 264
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 264

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 265

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 265

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Phe Gly Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 266

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 266

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 267

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 267

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 268

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 268

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 Leu Ile Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 269
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 269
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 Arg Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 270
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 270

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 271
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 271

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 Gln Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 272
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 272
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 Thr Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 273

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 273

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 Ser Ile Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 274

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 274

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ala Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 275

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 275

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 276
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 276

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Tyr Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 277
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 277

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Gly Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 278

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 278

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Ala Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 279
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 279

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Leu Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 280

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 280

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr His Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 281

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 281

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 282
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 282
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Pro
85 90 95

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

<210> 283
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 283

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Trp 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 284
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 284

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 Phe Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 285
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 285
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Met Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 286

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 286

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 287

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 287

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Ala Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Asp Ile Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Met Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 288

<211> 100

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 288

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 289
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 289

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Leu Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 290
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 290

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Asp Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 291

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 291

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Pro Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 292
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 292

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 293

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 293

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Thr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 294

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 294

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 295
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 295
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Thr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 296
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 296

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Asn Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 297
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 297

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 298
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 298
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Phe Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 299

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 299

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Leu Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 300

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 300

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 301

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 301

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Pro Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 302
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 302
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Pro Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 303
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 303

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 304

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 304

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln His Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 305
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 305

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Leu Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Gly Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 306

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 306

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 307

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 307

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 308
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 308
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Gln Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 309
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 309

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Thr Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 310
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 310

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Lys Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 311
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 311
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

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

<210> 312
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 312
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Ser Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 313
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 313

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Leu Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 314

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 314

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Ala Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 315
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 315

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

<210> 316
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 316

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Gly Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 317

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 317

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 318
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 318

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Thr Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 319

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 319

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Met Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 320

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 320

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 321
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 321
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Lys Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 322
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 322

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Arg Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 323
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 323

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Tyr Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 324
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 324
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Ser Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 325
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 325
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Leu Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 326
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 326

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Gly Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 327

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 327

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 Tyr Pro Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Ser Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 328
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 328
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Leu Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 329
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 329

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Ser Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 330

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 330

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Ala Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 331
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 331

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Val Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 332

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 332

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 333

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 333

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 334
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 334
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Thr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 335
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 335

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Asp Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 336
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 336

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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Arg Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 337
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 337
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 338

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 338

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Phe Gly Ser Glu Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 339

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 339

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Arg Pro Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 340

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 340

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

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

<210> 341
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 341
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 Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Ser Phe Gly Ser Glu Leu Arg Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 342
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 342

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Asn Phe Gly Ser Glu Leu Arg Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 343

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 343

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 Thr Ile Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ser Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 344
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 344

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 Thr Ile Tyr Leu Asn
20 25 30
Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Asn Phe Gly Ser Glu Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Tyr 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 Pro Ala Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 345

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 345

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 Tyr Leu Asn
20 25 30

Leu Asp Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Ser Phe Gly Ser Glu Leu Gln Lys Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Tyr 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 Phe Tyr Phe Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 346

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 346

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 Thr Ile Tyr Leu Asn
20 25 30

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

<210> 347
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 347
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 Gln Ile Tyr Asn Ala
20 25 30
Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Arg Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr His Lys Ser Gln 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 Thr Tyr Ser Phe Pro His
85 90 95

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

<210> 348
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 348

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

<210> 349
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 349

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

<210> 350
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens
<400> 350
gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60
atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120
gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180
cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240
gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300
gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 351
<211> 324
<212> ADN
<213> Homo sapiens

<400> 351

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 352

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 352

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 353

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 353

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 354

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 354

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 355

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 355

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 356

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 356

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 357

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 357

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat tatttttac attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcgg gcatcctctt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gtgtggcgtc ctcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 358

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 358

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat cagagtttag attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattat gcatccgtgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ctgtctcgtc cgccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 359

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 359

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctacat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gtgcaagtca gagcattgag gagatgttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcattctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcgacag gtggtgggta cgcctcatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 360

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 360

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat gattatttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aggtggttga cgccttcgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 361

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 361

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgag gagatgttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcgacag gtggtgggta cgcctcatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 362

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 362

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat gattatttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagtag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aagtggatgg gtcctcatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 363

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 363

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaacattgat tgggggttag attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatatg gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ttgagtatgt ggccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 364

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 364

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattctg gattatttaa gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcatccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aagtggatgg gtcctcatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 365

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 365

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcatttct gagtatttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcgacag tatctgcggc ctcctttgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 366

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 366

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ccgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggg gtgagtttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag agttccctgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gtgtatattt ttccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 367

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 367

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcctattgag cgttggttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcgtccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagaggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgcgt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 368

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 368

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgag tggtatttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt tcgtccttgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgttttagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gattggtctt ctccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 369

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 369

gacatccaga tgacccagtc tccatccttt ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggttattggg attacgttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag ggatccttgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcaacag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tcgtggcaga cgccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 370

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 370

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggagattcgt gctgcgttac agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gtttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tctgataggt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 371

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 371

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtatattgcg gagtttttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaacag tataatgctt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 372

<211> 357

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 372

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttct gagtatcgga tggcttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctggagtg ggtctcatct attgagggtg atggtcatat tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatcggat 300

atttcgtatg atcagtttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 373

<211> 357

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 373

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttgag atgtataaga tggcgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact atttcgagtc gtggtggtac gacttactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatttcgt 300

ggtagtgggg agtcgtttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 374

<211> 354

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 374

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg cgttatacga tgaattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct attggtgcgc agggtcagga tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaatataat 300

agtaagcatg cgtttgacta ctggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagc 354

<210> 375

<211> 357

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 375

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttctg tcgtatcaga tggcttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attagtggga atggtagtcg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaagtggg 300

ccgaatgggg ggatgtttga ctactggggc cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 376

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 376

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaat caggtgttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcatcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ttttggggtt ttccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 377

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 377

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgag cattggttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatcccagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatttgc cgcctatgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 378

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 378

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaag gtttatttac ggtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gattttgatc atccttcgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 379

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 379

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgag ttttttttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaaaccc ctaagctcct gatctatcat gcatcctggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttagtt atcctttgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 380

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 380

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtagagga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat tatttttac attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcgg gcatcctctt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gtgtggcgtc ctcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 381

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 381

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattact gttgagttaa ggtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgctactt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 382

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 382

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat ctgagtttat tgtggtacca gcagaaacca 120

gggaaaaccc ctaagctcct gatctataat gcatcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tcgtgggagt ggccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 383

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 383

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgag cattggttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatcccagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatttgc cgcctatgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 384

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 384

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tgggtttggt tgcctattac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 385

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 385

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattcag cagtggttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgagcggt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 386

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 386

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattact catgcgttaa agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tctcagcttc ttcctatgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 387

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 387

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat aattatttaa cttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt gcatccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gagaggtctg gtccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 388

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 388

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatttt gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatatgctgt tgcctgtgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 389

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 389

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagg catttttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatccgtgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatggggatt tgccttttac gttcggtcaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 390

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 390

gacatccaga tgacccagtc tccaccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattggg tggtggttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataattcta cgccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 391

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 391

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aggtttttag cttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcatccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tttgatcagt ggccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 392

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 392

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaag agtaggttag cgtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataag gcatcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatagtagga atcctattac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 393

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 393

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagt cggtctttac attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcgg gcatcccgtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatcggctta ggcctcatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 394

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 394

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattaag cagtttttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcatcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgaggttt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 395

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 395

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcatttat cattatttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcagcttt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 396

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 396

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattagc agctatttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatttt gcatcctctt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ggttgggatg tgccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 397

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 397

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattgat aattggttac ggtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatagt gcatcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gggcgttcgg cgcctcagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 398

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 398

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcatttgg tattggttaa gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattat gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcagcag atgtcgagta ctcctttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 399

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 399

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattacg atgaggttag ggtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcatcccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttgatt atcctacgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 400

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 400

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagcattcat tggctgttat cgtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatttggcta ggccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 401

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 401

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggtt 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcttttc atggtacgcc tacagggtac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggatg 300

ttttattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 402

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 402

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat gggtatgata tgttttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcggatt cgggttctgt gacacggtac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcttgg 300

gatgagtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 403

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 403

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt tcgtataaga tgggttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attactaagg atggttctaa gacagcttac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatttcgg 300

ccgaagtttg aatactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 404

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 404

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggcgt 300

tttagttttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 405

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 405

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagg aattatgata tgaattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggtttg 300

catacgtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 406

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 406

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg ttgtattgga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attgatcagc tgggtgtttc tacattttac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggtat 300

gtttattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 407

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 407

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttcct ctgtatgcga tgacttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagggtcg 300

aggtattttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 408

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 408

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttat aagtatttga tgtggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcggactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagagggt 300

ttggggtttg actactgggg ccagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 409

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 409

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttcgt aagtataaga tgggttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatcat 300

ttgcagtggg gtcataattt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 410

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 410

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatatcag 300

acgcgggtgg gtgatggttt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 411

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 411

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagcgatg 300

tctatggcgg gttcggcttt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 412

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 412

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gacacagcct 300

agggcgctgg ctggttattt tgactactgg ggccagggga ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 413

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 413

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaacgctt 300

tcgggttctg atatggcgtt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 414

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 414

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggtatg 300

actgttgggc attttcagtt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 415

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 415

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagcgttt 300

gcgcatgtga tgggggGttt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 416

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 416

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagc agctatgcca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcagct attagtggta gtggtggtag cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctatg 300

agtcataagt ttcaggggtt tgactactgg ggccagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 417

<211> 354

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 417

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt ggttatgcta tggcttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagg atttcgccgt cgggtggggg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaatgatt 300

caggggctta ggtttgacta ctggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagc 354

<210> 418

<211> 354

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 418

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg gcttattcga tgtcgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attgctcctg atggtactca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatggctt 300

gagcttccta tttttgacta ctggggtcag ggaaccctgg tcaccgtctc gagc 354

<210> 419

<211> 363

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 419

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttcct tattatcata tggcgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attacgcctt cgggtggtca gacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaattcat 300

cgtgcggggg ctgctagtaa ttttgactac tggggtcagg gaaccctggt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 420

<211> 372

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 420

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttggt gcgtatgaga tgaattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attgatagta agggttttaa gacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcttcg 300

gtgacgtctc ttttggcgta tagtaggcat tttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360

accgtctcga gc 372

<210> 421

<211> 369

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 421

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttcg aattatgata tggcttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt atttcggata tgggtagggc tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaactttt 300

gctactaatg ggatgctttc tggggctttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360

gtctcgagc 369

<210> 422

<211> 369

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 422

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag gctccggatt caccttttcgg gattatccga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttattctt ggggttctaa gacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaaatggcg 300

caggcggaga cttcgcctaa taattatttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360

gtctcgagc 369

<210> 423

<211> 369

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 423

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttgat gattataaga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attaatggtt ctgggcaggg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatctctg 300

gctttggcgt ctactcggca tactggtttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360

gtctcgagc 369

<210> 424

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 424

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtctattggg gagaggttat ggtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat agttccgtgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag agttggaggg ggcctgctac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 425

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 425

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat cgggctttac agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatatg agttccgttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag caggctgggt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 426

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 426

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttactt ggcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 427

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 427

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagtattagt acttcgttac agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct agttccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagtgggagt atcctttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 428

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 428

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt acggcgttat cttggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag actaattctt ggccttttac gtttggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 429

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 429

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaagattgat gatgcgttac agtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg gcgtcccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tttgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagagtaatt ggccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 430

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 430

gacatccgga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagtattggg cgggcgttac agtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag cgttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag agttatctgt ggccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 431

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 431

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggagattggg aaggagttat tgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat gtttccgttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcagtctt atcctaatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 432

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 432

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcagattatg aggagtttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag agttccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gcgtggcagt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 433

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 433

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatattcag cggcgtttag cttggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gtgtcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataatgatt atcctacgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 434

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 434

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagg atgtatcaga tgtattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attagtgcgt ctggtgcggg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctgct 300

agtagttttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 435

<211> 351

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 435

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttcgct agttatcaga tgtattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaact attagtcctt ctggtggggg gacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaaggat 300

actggtacgt ttgactactg gggtcaggga accctggtca ccgtctcgag c 351

<210> 436

<211> 348

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 436

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggt ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat aagtattcta tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacgt atttcttctt cgggtggtgg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagttgct 300

aatccgtttg actactgggg tcagggaacc ctggtcaccg tctcgagc 348

<210> 437

<211> 372

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 437

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttaat aagtattcta tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcacgt atttcttctt cgggtggtgg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagagcct 300

gataggtctg ggtatcttac tagggtggcg tttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360

accgtctcga gc 372

<210> 438

<211> 369

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 438

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag acttatcaga tgtggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt atttctccga gtggttctgg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggttt attactgtgc gaaaatgtgt 300

cctcgttgta gggatgtggt tagtcttttt gactactggg gtcagggaac cctggtcacc 360

gtctcgagc 369

<210> 439

<211> 363

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 439

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttcg gagtatggta tgtggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaggt attactgcta ctggtaagat gacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcgagt 300

cttccttcgg gtcagggtca ttttgactac tggggtcagg gaaccctggt caccgtctcg 360

agc 363

<210> 440

<211> 366

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 440

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggGTC cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt caccttttcgt gagtatcaga tgtcttgggc ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg attagtgctt cgggtagtgg gacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaacggttt 300

aagatttctc cggtttttag tagttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcgagc 366

<210> 441

<211> 366

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 441

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg gagtatcaga tgtattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttctgtgt ctggtgctgg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatcgcgg 300

aatacgctga cggattcgca tcgttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcgagc 366

<210> 442

<211> 372

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 442

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttacg aggtatcaga tggcgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatct atttcgagta gtggtgcggg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaatgggcg 300

gctaattttt cgggtaatta taggcctaag tttgactact ggggtcaggg aaccctggtc 360

accgtctcga gc 372

<210> 443

<211> 366

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 443

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttaag gattatacga tgacgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctggagtg ggtctcaagg atttcgtcgt cgggtgcggg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggat accgcggtat attactgtgc gaaagttggg 300

aattctagta gggtgtctca tacttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcgagc 366

<210> 444

<211> 366

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 444

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgcg cagtattcta tggggtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctggagtg ggtctcaagg atttcgagtt cgggtagtgg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagagggt 300

aggcctctta cggcttcttt gcgttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcgagc 366

<210> 445

<211> 357

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 445

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacggc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagg atgtatcaga tgtattgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attagtgcgt ctggtgcggg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaggtatg 300

atgccgctga gttcttttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 446

<211> 357

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 446

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttggg aagtattcta tgtcgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagt attctggatt cgggtgtttt tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtac 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaatgtt 300

tcgactccgg aggggtttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 447

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 447

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttgag acttatgcga tgagttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcatcg attggtatgc atggtaggcc tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaacagaag 300

acttctcagt cgggggcgtt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 448

<211> 357

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 448

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttagt tcgtatacga tggagtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaagg atttcgtcgt cgggtgcggg tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaggaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaaaggact 300

tctttggctg atgtgtttga ctactggggt cagggaaccc tggtcaccgt ctcgagc 357

<210> 449

<211> 366

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 449

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttcgt gcgtatgcga tggcttgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttctggta ctggtgatca tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagctcat 300

ggtaatccgg tttcggatct ttcttttgac tactggggtc agggaaccct ggtcaccgtc 360

tcgagc 366

<210> 450

<211> 360

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 450

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgcgtctc 60

tcctgtgcag cctccggatt cacctttcgt aggtatgata tgtcgtgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg gtctagagtg ggtctcaacg atttctagta cgggtcggac tacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tcccgcgaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgcg tgccgaggac accgcggtat attactgtgc gaaagcgctt 300

gagactgttt ctggggcgtt tgactactgg ggtcagggaa ccctggtcac cgtctcgagc 360

<210> 451

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 451

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggctagtca gaatattggt tatagtttag attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaggctcct gatctatttt ggttcccggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ctgctgaagc cgccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 452

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 452

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattggg cctagtttat tgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat acttccgtgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcaggg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acttggaatt atcctttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 453

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 453

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgag tctggtttat ggtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat tcgtcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ccgtggcaga gtcctacgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 454

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 454

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt cagaatttat ggtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggg tcgtccaagt tgcaaagtgg ggtcccacca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg gcttggcagg ggcctaagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggagatcaa acgg 324

<210> 455

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 455

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggatttcg catcgtttaa tgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaggccc ctaagctcct gatctatagg gcgtccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatgcgagga tgcctcatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 456

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 456

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagtattgat actggtttag attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatagg gtctccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cttcgtcgtc cgccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 457

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 457

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattggg tctgcgttac aatggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag atttccaagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aatgagagtt ggcctttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 458

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 458

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaaatca gaggattgag agttctttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg tcgtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagtggactt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 459

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 459

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt aagtctttag attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg acttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag ttgcagcgtc ctccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 460

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 460

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtctattggt aagtggttat attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgag tcgtccctgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgacattt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 461

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 461

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc aggcaagtca gcatattggt gaggagttac tttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagacc ctaagctcct gatctattct ggttccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcttgtgt ggcctaatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 462

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 462

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattaag acttcgttat tgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattgg gcttccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag actttggatt ggccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 463

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 463

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gccgatttgg tataagttaa attggtatca gcaaaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgcg gcttccatgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagcttattc atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 464

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 464

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatattgat aataatttat ggtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattcg gcttccttgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gcttggacga gtcctaagac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 465

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 465

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtctattagt gagtatttat attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcgtccgttt tgcaacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattctg ctacgtacta ctgtcaacag tatgcgtttt ctcctaggac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 466

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 466

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggggattcat attagtttac agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gggtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctta ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag cagtatcatt ttccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 467

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 467

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcctattttg cgtgcgttag cgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatttg tcgtcccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag aggtgggtgc agccttatac gttcggccaa 300

gggaccacgg tggaaatcaa acgg 324

<210> 468

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 468

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcgcc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaggattatg aaggcgttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gcgtcccttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcggtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttgg ctacgtacta ctgtcaacag acggatgttt ggccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 469

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 469

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggtgattgat cggactttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gtttcctttc tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgagtcga agccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 470

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 470

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gccgattaat actttttttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaggctcct gatctataag tcgtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataatctgt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 471

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 471

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgctaatt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 472

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 472

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtcgattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatagtt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 473

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 473

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtctattggg cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttcatt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 474

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 474

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtcgattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatagtt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 475

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 475

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataattcgt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 476

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 476

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcatattggg gttgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 477

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 477

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 478

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 478

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtctattact aaggagctac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcattctt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 479

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 479

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcgcc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggggattggg cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataatcgtt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 480

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 480

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattggg cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatttttatt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 481

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 481

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattact cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 482

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 482

gacatccaga tgacccagtc tccgtcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggcgattggt cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaacag tataatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 483

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 483

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatattggt cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatggttttt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 484

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 484

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatattacg aaggagttac gctggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcattcgt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 485

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 485

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtctattggg cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattatcttt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 486

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 486

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcggcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcgtattggt gttgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgcccct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattttgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 487

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 487

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 488

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 488

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtcgattttt aaggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gaggaagccc ctatgctcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 489

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 489

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggagattggg cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctatgccgct gatctaccat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaacag tattttacgt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 490

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 490

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcctattggt attgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acag 324

<210> 491

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 491

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtctattggc cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcgaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tataatggtt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 492

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 492

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtctattggt cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattatgatt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 493

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 493

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcctattggt cgggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattctgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 494

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 494

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 495

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 495

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 496

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 496

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 497

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 497

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 498

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 498

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctatgttcct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 499

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 499

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgataaaagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 500

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 500

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ttcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 501

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 501

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtacaaagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 502

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 502

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaatcagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 503

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 503

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaatcagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 504

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 504

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtgc atggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgataaaagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 505

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 505

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtgg atggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtacaaagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 506

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 506

gacatccaga tgatccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttta ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 507

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 507

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcga acgg 324

<210> 508

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 508

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagacc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacaggt ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 509

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 509

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagacc ctaaggtgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 510

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 510

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttta ccacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 511

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 511

ggcatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagcct ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 512

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 512

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagacc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagtag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 513

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 513

gacatccaga tgacccagtt tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtctcc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagacc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttag ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac attcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 514

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 514

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 515

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 515

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcatc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 516

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 516

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaatccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ttatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gctcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 517

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 517

gacatccaga tgacccagtc tccaccctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtgcca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 518

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 518

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 519

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 519

gacatccaga tgacccagtc tccatcctct ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tggggcagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

tggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 520

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 520

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gttccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacatacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 521

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 521

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggacaaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 522

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 522

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgccgct gatctatcat gcgtccagat tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 523

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 523

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctgcgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 524

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 524

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc ggacaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 525

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 525

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccatgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttgggacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggat ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 526

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 526

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacctgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctacgccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 527

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 527

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggtcagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg cggaaatcaa acgg 324

<210> 528

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 528

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcgcc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 529

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 529

ggcatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagacc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgccaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 530

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 530

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaaggtgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 531

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 531

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagacc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tttgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gtccggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 532

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 532

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcaggaacca 120

ggggaagccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gatgattctg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaggg tggaaatcaa acgg 324

<210> 533

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 533

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcaggaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatccatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 534

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 534

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctgct gatctttcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattatg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 535

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 535

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaacccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 536

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 536

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gtccggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 537

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 537

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ccgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattgat agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 538

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 538

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggc agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagccgct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtcgatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 539

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 539

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacgtgcc gggcaagtca gtgggttggt agggagttac gttggtacca gcagatacca 120

gggaaagccc ctaagcagct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcggcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 540

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 540

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccatgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttgggacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatggat ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 541

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 541

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtggattggt agggagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagggcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgggt ggcctctgac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 542

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 542

gacatccaca tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcatattggg cgttcgttac agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattat acgtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ctatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag caggggggagt ttcctttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 543

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 543

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcatattaag aatttttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcgtccacgt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatatggatg agcctcgtac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 544

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 544

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggttattagt gttgctttaa attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcag gggtccattt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag agttggcagt ggccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 545

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 545

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggctattggt aatatgttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctataat gcgtcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattatg ctacgtacta ctgtcaacag agggagatga ttcctcatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tgggaatcaa acgg 324

<210> 546

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 546

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatattggt gaggagttac tttggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattcg gcgtcctcgt tgcgaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgtgactt ctcctaatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 547

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 547

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggggattcag acgtttttat attggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctattct agttccattt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatgggaatt atccttttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 548

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 548

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgctcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 549

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 549

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 550

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 550

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcgt ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacatgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 551

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 551

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctgtgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 552

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 552

gacatccagt tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatccgcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gtccggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 553

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 553

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattatg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 554

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 554

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 555

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 555

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgcccct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagaggatc tgggacagat ttctctctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 556

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 556

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggttc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccag 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 557

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 557

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaggttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gatcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 558

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 558

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggctagtca gaatattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 559

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 559

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacct 120

gggaaagacc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagagg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacatat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 560

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 560

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgctaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatt tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 561

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 561

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtcagcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gtcgattggt cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 562

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 562

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgcccct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 563

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 563

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaaagtgg agtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 564

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 564

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaaacaa acgg 324

<210> 565

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 565

gagatcaaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtaa gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgctgaaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacatacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 566

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 566

ccgatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtag tagtattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgaaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 567

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 567

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgaaggg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 568

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 568

gacatccaga tgactcagtc tccatcctct ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgctacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 569

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 569

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcgacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt tccctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 570

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 570

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaggattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gatcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 571

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 571

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagacc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcaacgtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 572

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 572

aatatcgata tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtatagggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 573

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 573

catatctcta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtag taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 574

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 574

gagatcagga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcggtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 575

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 575

aggatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca acagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 576

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 576

cctatccgga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtgc taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 577

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 577

acgatctcta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtag taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtatagggg ggccccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 578

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 578

cgtatcctta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtct taatattgat cgtgagttac gttggttcca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcataaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 579

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 579

gggatcgtga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtat taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcataaggg ggccccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 580

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 580

agtatcgtta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcataaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 581

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 581

gatatcctga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtac taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttaggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 582

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 582

cagatcaata tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtag taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 583

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 583

acgatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtga gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgattaaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 584

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 584

cagatcctta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtag taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgaaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 585

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 585

cagatcgtta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtgg taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 586

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 586

gatatcttga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagttc taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgaaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 587

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 587

ggtatcgaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgcatagggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 588

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 588

gggatcgtta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtaa taatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg agtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 589

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 589

ccgatcaaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtag gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgatgcatgg agtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 590

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 590

aatatcgtta tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattgat cgtgagttac gttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctatgttcct gatctatcat gcgtccaggt tgtataaggg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tatcatgatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 591

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 591

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 592

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 592

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 593

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 593

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

ggaaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttttct tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 594

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 594

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 595

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 595

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttcc accttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 596

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 596

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatattttc ctgaatttag agtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 597

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 597

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttctgt tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 598

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 598

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttttgt accttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 599

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 599

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcggcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttttgt accttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 600

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 600

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaggctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttctct accettatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 601

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 601

gacatccaga tgacccagtc tccaccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgcgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcagccg tcttttttact tgccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 602

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 602

gacatccagg tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 603

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 603

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttgga tgccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 604

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 604

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaact tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcggtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttacc accttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 605

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 605

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcagccg tcttttttact acccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 606

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 606

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttgg ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 607

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 607

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatcttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 608

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 608

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaggattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 609

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 609

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc tggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctta ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 610

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 610

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 611

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 611

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttgg ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttatgt tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 612

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 612

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaaacag acgg 324

<210> 613

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 613

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcatc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttgtct tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 614

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 614

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttgt tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 615

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 615

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacaaat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 616

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 616

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa actggtatca gcagaaacca 120

gagaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttctgt accttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 617

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 617

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggacagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 618

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 618

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtttgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatccatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagcggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag gcgg 324

<210> 619

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 619

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttat ctgaatttaa attggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaact tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tggggcagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttcttt atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 620

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 620

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt tcgtcctatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 621

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 621

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatccgtggt gtttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagag ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 622

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 622

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctctttg gcttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 623

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 623

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcggtctt acttccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 624

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 624

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagc tggaaatcag acgg 324

<210> 625

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 625

gacatccaga tgacccaggc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagacacca 120

gggaatgccc ctaagctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 626

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 626

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggttatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaggctcct gatctatggt acgtccaatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 627

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 627

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaggacg tcgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 628

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 628

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcactgtg ggttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 629

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 629

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcgctttg gtttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 630

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 630

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatccatcat tgttccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 631

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 631

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagcct ctaagctcct gatctcgagt agttccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 632

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 632

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctctttg gtttccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 633

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 633

gacatccaga tgacccagtc tccaccctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctcttct tcgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatgc gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 634

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 634

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcctttat tcgtccgagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 635

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 635

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctcgtgg tcttcctttt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 636

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 636

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 637

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 637

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatggt acgtccgatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 638

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 638

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

ggggaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 639

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 639

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctacttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcag acgg 324

<210> 640

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 640

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 641

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 641

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gctgatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 642

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 642

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcggatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 643

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 643

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggcgatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 644

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 644

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcagatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 645

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 645

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gacgatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 646

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 646

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gagtatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctacgctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 647

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 647

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg gcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 648

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 648

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg gggttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 649

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 649

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttattact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 650

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 650

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacct tctgggtact ttccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 651

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 651

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttgctt tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 652

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 652

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttctgt tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 653

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 653

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttacc atccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 654

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 654

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact ggccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 655

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 655

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tccctcctac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 656

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 656

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatg ggggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 657

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 657

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatattttc ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 658

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 658

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa tgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 659

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 659

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttac tgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaggctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 660

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 660

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgcaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa tgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 661

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 661

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag cgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 662

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 662

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttac tgtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 663

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 663

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gatgatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 664

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 664

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttac cttggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 665

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 665

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tccccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 666

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 666

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttaa cgtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tccccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 667

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 667

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag agtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tccccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 668

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 668

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgaccagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 669

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 669

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgaacagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 670

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 670

gacatccaga tgactcagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgtacagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 671

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 671

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgttcagtgg agtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 672

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 672

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgctcagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 673

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 673

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcggagtgg cgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaaccc 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 674

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 674

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcccagtgg cgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 675

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 675

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagccccc gatcaatttt ggttccgagt tgcaacccgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 676

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 676

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaacccgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 677

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 677

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaacacgg cgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 678

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 678

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaactcgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcggtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 679

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 679

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaaaggg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 680

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 680

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttctgagt tgcaattcgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 681

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 681

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaacaggg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 682

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 682

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtaccccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 683

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 683

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtaagccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 684

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 684

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccattagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctatgtacta ctgtgcgccg tctttttact ttccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 685

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 685

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgttccccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 686

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 686

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtctcccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 687

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 687

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaagcg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 688

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 688

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcgg tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ttgtcaagcg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 689

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 689

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaggg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 690

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 690

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 691

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 691

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaccttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 692

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 692

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcatgttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 693

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 693

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctctt gatcgtcttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 694

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 694

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaaattt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 695

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 695

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctccttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagag gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 696

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 696

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaattac ggttccgagt tgcaaagtgg tgttccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 697

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 697

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatagc ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 698

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 698

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatctc ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 699

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 699

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatggc ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 700

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 700

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ccgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaattcg ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 701

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 701

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatctg ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 702

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 702

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt tcgtccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 703

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 703

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt gcgtccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tccccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 704

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 704

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt gtgtccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tccccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 705

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 705

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccagct tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 706

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 706

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgcgt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 707

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 707

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccacgt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 708

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 708

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgact tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 709

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 709

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcggagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 710

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 710

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagcttct gatcagcttt ggttccgagt tgcaacccgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 711

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 711

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcggcccgg tgttccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 712

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 712

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcggcccgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

<400> 715

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcggaaggg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 716

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 716

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gacgatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcaaaaggg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg tcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaaag tggaaatcaa acgg 324

<210> 717

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 717

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gacgatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcaatttt ggttccgagt tgcaaagtgg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagatttcg ctacgtacta ctgtcaaccg gcttttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 718

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 718

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcaaaaggg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 719

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 719

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gacgatttac ctgaatttag actggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatcagcttt ggttccgagt tgcaaaaggg tgtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggata tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag gctttttact tcccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 720

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 720

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca gcagatttat aatgctttac ggtggtacca gcagaaacca 120

gggaaagccc gtaagctcct gatctatcat aagtcccagt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag acttatagtt ttcctcatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 721

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 721

gacatccaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcacc 60

atcacttgcc gggcaagtca ggatatttgg cttaatttat cgtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatgat ggttccactt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaaccg tcgtttattt ggccttatac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 722

<211> 324

<212> ADN

<213> Homo sapiens

<400> 722

gacatcaaga tgacccagtc tccatcctcc ctgtctgcat ctgtaggaga ccgtgtcact 60

atcacttgcc gggcaagtca gaatattggt agggagttac ggtggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctatcat gcgtcccatt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

cgtttcagtg gcagtggatc tgggacagat ttcactctca ccatcagcag tctgcaacct 240

gaagattttg ctacgtacta ctgtcaacag tattattatt ttcctcttac gttcggccaa 300

gggaccaagg tggaaatcaa acgg 324

<210> 723

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 723

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 Ser Ile Ile Lys His
20 25 30

Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Gly Ala Arg Trp Pro Gln
85 90 95

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

<210> 724

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 724

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

<210> 725
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 725
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 Ser Ile Tyr Tyr His
20 25 30
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Lys 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 Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Val Arg Lys Val Pro Arg
85 90 95

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

<210> 726

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 726

Asp Ile Gln Thr 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 Tyr Ile Gly Arg Tyr
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Val 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 Arg Tyr Arg Met Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 727

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 727

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 Tyr Ile Gly Arg Tyr
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Val 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 Arg Tyr Met Gln Pro Phe
85 90 95

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

<210> 728

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 728

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 Trp Ile Gly Arg Tyr
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 729
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 729

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

<210> 730
<211> 108
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 730

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 Tyr Ile Gly Arg Tyr
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asp Ser Ser Val 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 Arg Tyr Ser Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 731

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 731

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 Trp Ile His Arg Gln
20 25 30

Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Tyr Ala Ser Ile 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 Thr Phe Ser Lys Pro Ser
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 732
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 732

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

<210> 733

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 733

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 Trp Ile Asp Thr Gly
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Val 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 Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Trp Gly Ser Pro Thr
85 90 95

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

<210> 734

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 734

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 Glu Ile Tyr Ser Trp
20 25 30

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

<210> 735
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 735
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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Thr Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Leu Ser Val 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 Thr Tyr Asn Val Pro Pro
85 90 95

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

<210> 736
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 736

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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Arg Asn Ser Phe 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 Thr Tyr Thr Val Pro Pro
85 90 95

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

<210> 737
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 737

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

<210> 738
<211> 35
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 30, 31
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 738
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 Phe Thr Phe Xaa Xaa Tyr
20 25 30
Asn Met Ser
35

<210> 739

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 739

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 Phe Thr Phe Ser Lys Tyr
20 25 30

Trp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Asp Phe Met Gly Pro His 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 Gly Arg Thr Ser Met Leu Pro Met Lys Gly Lys Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 740

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 740

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 Phe Thr Phe Tyr Asp Tyr
20 25 30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Thr His Thr Gly Gly Val 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 Gln Asn Pro Ser Tyr Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 741
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 741
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 Phe Thr Phe His Arg Tyr
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Leu Pro Gly Gly Asp Val 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 Gln Thr Pro Asp Tyr Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 742
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 742
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 Phe Thr Phe Trp Lys Tyr
20 25 30
Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Leu Gly Glu Gly Asn 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 Thr Met Asp Tyr Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 743
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 743

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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Glu Tyr
20 25 30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Leu Pro His Gly Asp Arg 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 Gln Asp Pro Leu Tyr Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 744
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 744

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 Phe Thr Phe Asp Leu Tyr
20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Val Asn Ser Gly Val Arg 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 Leu Asn Gln Ser Tyr His Trp Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 745

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 745

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 Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Arg Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ile Ser Asn Gly Lys Phe 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 Gln Asp Trp Met Tyr Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 746
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 746
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 Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Asn Ser Pro 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 Thr Tyr Arg Val Pro Pro
85 90 95

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

<210> 747
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 747

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

<210> 748
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 748

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

<210> 749
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 749
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 Ser Ile Gly Arg Arg
20 25 30
Leu Lys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Ala Ala Pro Arg Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Arg Thr Ser Trp 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 Thr Ser Gln Trp Pro His
85 90 95

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

<210> 750

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 750

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 Lys Ile Tyr Lys Asn
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Ser Ser Ile 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 Arg Tyr Leu Ser Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 751

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 751

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 Lys Ile Tyr Asn Asn
20 25 30

Leu Arg Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Asn Thr Ser Ile 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 Arg Trp Arg Ala Pro Tyr
85 90 95

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

<210> 752

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 752

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 Trp Ile Tyr Lys Ser
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 753
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 753

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

<210> 754
<211> 116
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 754

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 Phe Thr Phe Trp Pro Tyr
20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Gly Gly Lys Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 755

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 755

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 Phe Thr Phe Trp Pro Tyr
20 25 30

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

<210> 756
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 756
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 Phe Thr Phe Trp Pro Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Leu Ser Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 757
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 757

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 Phe Thr Phe Trp Pro Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Val Lys Asp Asn Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 758

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 758

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 Phe Thr Phe Trp Pro Tyr
20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Asn Thr Gly Gly Lys Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 759

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 759

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 Phe Thr Phe Trp Pro Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Lys Thr Gly Pro Ser Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 760
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 760
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 Phe Thr Phe Trp Pro Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Arg Thr Glu Asn Arg Gly Val Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 761
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 761
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 Phe Thr Phe Trp Pro Tyr
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Phe Gly Ser Thr 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 Ser Asp Val Leu Lys Thr Gly Leu Asp Gly Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 762
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 762

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 Phe Thr Phe Met Ala Tyr
20 25 30
Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile His Gln Thr Gly Phe 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 Arg Ser Met Arg Pro Tyr Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 763
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 763

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 Phe Thr Phe Lys Asp Tyr
20 25 30

Asp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Met Ile Ser Ser Ser Gly Leu Trp 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 Gly Phe Arg Leu Phe Pro Arg Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 764

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 764

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 Phe Thr Phe His Asp Tyr
20 25 30

Val Met Gly Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Lys Pro Asn Gly Ser Pro 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 Gly Arg Gly Arg Phe Asn Val Leu Gln Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 765
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 765
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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg His Tyr
20 25 30
Arg Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Trp Ile Arg Pro Asp Gly Thr Phe 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 Ser Tyr Met Gly Asp Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110

Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 766

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 766

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 Phe Thr Phe Met Trp Asp
20 25 30

Lys Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Gly Arg Glu Gly Tyr Gly 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 Ser Val Ala Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 767

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 767

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 Phe Thr Phe Trp Ala Tyr
20 25 30

Pro Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Ser Trp Gly Thr Gly 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 Gly Gly Gln Gly Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 768

<211> 115

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Camélido

<400> 768

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

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

<210> 769
<211> 115
<212> PRT
<213> Desconocido
<220>
<223> Camélido
<400> 769
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Asn Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Pro Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 770
<211> 114
<212> PRT
<213> Desconocido
<220>
<223> Camélido
<400> 770
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Ser Asp Ser Gly Thr Lys Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Lys Met Leu Phe
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Ile Gly Arg Gly Ser Pro Ser Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 771
<211> 114
<212> PRT
<213> Desconocido
<220>
<223> Camélido
<400> 771
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Arg Ser Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Ala Asp Gly Ser Asp Lys Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Gly Lys Lys Met Leu Thr
65 70 75 80
Leu Asp Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Val Ile Gly Arg Gly Ser Pro Ala Ser Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser

<210> 772

<211> 128

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Camélido

<400> 772

Ala Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Val Val Ser Gly Thr Thr Phe Ser Ser Ala
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Gly Ala Ile Lys Trp Ser Gly Thr Ser Thr Tyr Tyr Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Thr Cys
85 90 95

Ala Ala Asp Arg Asp Arg Tyr Arg Asp Arg Met Gly Pro Met Thr Thr
100 105 110

Thr Asp Phe Arg Phe Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 773

<211> 124

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Camélido

<400> 773

Gln Val Lys Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Thr Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Phe
20 25 30

Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Arg Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Ala Ser Ile Gly Ser Ser Gly Ile Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Leu Cys Tyr Cys
85 90 95

Ala Val Asn Arg Tyr Gly Ile Pro Tyr Arg Ser Gly Thr Gln Tyr Gln
100 105 110

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

<210> 774

<211> 120

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Camélido

<400> 774

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

<210> 775
<211> 123
<212> PRT
<213> Desconocido
<220>
<223> Camélido
<400> 775
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Lys Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

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

<210> 776
<211> 125
<212> PRT
<213> Desconocido
<220>
<223> Camélido
<400> 776
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Leu Gly Ile Tyr
20 25 30
Arg Met Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Thr Thr Arg Tyr Leu Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Thr Lys Asn Ala Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Asp Ser Ser Gly Arg Leu Tyr Trp Thr Leu Ser Thr Ser Tyr
100 105 110
Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 777
<211> 125
<212> PRT
<213> Desconocido
<220>
<223> Camélido
<400> 777
Gln Val Gln Leu Val Glu Phe Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Asp
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ser Leu Gly Ile Tyr
20 25 30
Lys Met Ala Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Ser Trp Ser Gly Gly Thr Thr Arg Tyr Ile Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Leu Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Met Val Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Val Asp Ser Ser Gly Arg Leu Tyr Trp Thr Leu Ser Thr Ser Tyr
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 778

<211> 124

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Camélido

<400> 778

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

Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Pro Tyr
20 25 30

Thr Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Leu
35 40 45

Ala Gly Val Thr Trp Ser Gly Ser Ser Thr Phe Tyr Gly Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ala Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Thr Val Thr
65 70 75 80

Leu Glu Met Asn Ser Leu Asn Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Ala Tyr Gly Gly Gly Leu Tyr Arg Asp Pro Arg Ser Tyr Asp
100 105 110

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

<210> 779

<211> 131

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Camélido

<400> 779

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Ala Trp
20 25 30

Pro Ile Ala Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Arg Asp Gly Thr Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly
50 55 60

Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Asn Asn Thr Val Tyr Leu Gln
65 70 75 80

Thr Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala
85 90 95

Pro Ser Gly Pro Ala Thr Gly Ser Ser His Thr Phe Gly Ile Tyr Trp
100 105 110

Asn Leu Arg Asp Asp Tyr Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
115 120 125

Val Ser Ser
130

<210> 780

<211> 126

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Camélido

<400> 780

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp His Tyr
20 25 30

Thr Ile Gly Trp Phe Arg Gln Val Pro Gly Lys Glu Arg Glu Gly Val
35 40 45

Ser Cys Ile Ser Ser Ser Asp Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Ser Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Thr Leu Glu Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Gly Gly Leu Leu Leu Arg Val Glu Glu Leu Gln Ala Ser Asp
100 105 110

Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Ile Gln Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 781

<211> 128

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Camélido

<400> 781

Ala Val Gln Leu Val Asp Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Thr Ala Ser Gly Phe Thr Leu Asp Tyr Tyr
20 25 30

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

<210> 782
<211> 120
<212> PRT
<213> Desconocido
<220>
<223> Camélido
<400> 782
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Tyr Gly Leu Thr Phe Trp Arg Ala
20 25 30
Ala Met Ala Trp Phe Arg Arg Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Leu Val
35 40 45
Val Ala Arg Asn Trp Gly Asp Gly Ser Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

<210> 783
<211> 123
<212> PRT
<213> Desconocido
<220>
<223> Camélido
<400> 783
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Asp Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ile Phe Ser Gly Arg Thr Phe Ala Asn Tyr
20 25 30
Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45
Ala Ala Ile Asn Arg Asn Gly Gly Thr Thr Asn Tyr Ala Asp Ala Leu
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Thr Lys Asn Thr Ala Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Glu Trp Pro Phe Ser Thr Ile Pro Ser Gly Trp Arg Tyr
100 105 110

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

<210> 784

<211> 125

<212> PRT

<213> Desconocido

<220>

<223> Camélido

<400> 784

Asp Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Trp Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Pro Thr Ala Ser Ser His
20 25 30

Ala Ile Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe Val
35 40 45

Val Gly Ile Asn Arg Gly Gly Val Thr Arg Asp Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Ala Val Ser Arg Asp Asn Val Lys Asn Thr Val Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Arg Leu Lys Pro Glu Asp Ser Ala Ile Tyr Ile Cys
85 90 95

Ala Ala Arg Pro Glu Tyr Ser Phe Thr Ala Met Ser Lys Gly Asp Met
100 105 110

Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120 125

<210> 785

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 785

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 Phe Thr Phe Val Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Phe Ile Asp Met Tyr Gly Ala Lys 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 Leu Cys Leu Met Asp Cys Ser Gly Asp Ile Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 786

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 786

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn 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 Pro Val Phe Ser Asp Trp Pro Ala Val Glu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 788
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 788
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 Phe Thr Phe Gly Asn Tyr
20 25 30
Asp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asp Gly Thr Gly Gly Thr 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 Gln Glu Thr Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 789
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 789

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 Phe Thr Phe Gly Gly Tyr
20 25 30
Gln Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Asp Phe Thr Gly Ala His 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 Leu Ser Asp Asp Leu Thr Leu Pro Glu Arg Phe Pro Phe Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 790
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 790

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 Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Asn Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Asp Gln Glu Gly Val Phe 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 Phe Ser Ala Ala Val Met Leu Arg Thr Ser Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 791

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 791

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 Val Ser Gly Phe Thr Phe His Asp Tyr
20 25 30

Gly Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 792
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 792
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30
Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Pro Ser Gly Asn Glu 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 Gly Ala Gly Glu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 793

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 793

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 Phe Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

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

Ser Phe Ile Gly His Ser Gly Gln His 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 Glu Leu Asn Asn Leu Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 794

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 794

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 Phe Thr Phe Gly Glu Tyr
20 25 30

Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Gln Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Thr Gly Gly His Val 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 Phe Ser Val Arg Phe Arg Ser Ser Ile Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 795

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 795

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 Tyr Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30

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

<210> 796
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 796
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 Phe Thr Phe Ala Asn Tyr
20 25 30
Thr Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Ser Ala Glu Gly Arg Thr 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 Leu Asn Met Lys Ala Thr Asn Phe Lys Asp Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 797
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 797

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 Phe Thr Phe Ser Glu Tyr
20 25 30
Ala Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Leu Ile Asp Arg Thr Gly Val Ile 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 Arg Asp Tyr Gln Tyr His Leu Tyr Gln Asp Phe Asp Tyr Arg
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 798

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 798

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 Phe Thr Phe Ala Thr Tyr
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Met Ile Asp Pro Glu Gly Tyr His 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 Glu Thr Asn Arg Pro Leu Thr Tyr Lys Pro Trp Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 799

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 799

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

<210> 800
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 800
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 Phe Thr Phe Ala Thr Tyr
20 25 30
Asn Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ala Trp Leu Gly Ser Glu 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 His Cys Lys Ala Glu Cys Thr Gly Asp Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 801
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 801
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ala Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Gly Ile Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Val Gly Met Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Glu 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 His Ser Tyr Pro Thr Arg Gly Arg His Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 802
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 802

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

<210> 803
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 803

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 Phe Thr Phe His Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Ser Ser Gly Gly Ile 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 Ser Thr Gln Ala Gln Gly Leu Glu Leu Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 804

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 804

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Asn Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 805
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 805
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 806

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 806

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

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 807

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 807

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

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

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 808

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 808

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

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

<210> 809
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 809
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Pro Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 810
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 810

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

<210> 811

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 811

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 812

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 812

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

<210> 813
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 813
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Asp Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 814
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 814
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser 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 Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 815
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 815

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 Phe Thr Phe Gly Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ala
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 Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 816
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 816

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 817

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANTE

<222> 20

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 817

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

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

<210> 818
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 818
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Arg
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 819
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 819
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 820
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 820

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

<210> 821
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 821

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 Phe Thr Phe Gly Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ala
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 Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 822

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 822

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Arg 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 Lys Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 823
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 823
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 Phe Thr Phe Gly Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ala
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 Lys Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 824

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 824

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 Phe Thr Phe Gly Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 825

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 825

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 Phe Thr Phe Gly Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Gly Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Arg 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 Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 826

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 826

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 827
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 827
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 Phe Asp Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 828
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 828

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

<210> 829

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 829

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 Phe Asp Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 His Ala Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 830

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 830

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 Val Ser Gly Leu Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 831
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 831
Glu Val Gln Leu Leu Gly 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 Ala Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 832
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 832
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 833
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 833

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 Phe Thr Phe Glu Pro Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 834
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 834

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp 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 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 Ala Ser Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 835

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 835

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

Ser Leu Arg Leu Pro Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 836
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 836
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 Leu Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 837

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 837

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 Leu Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Val Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 838

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 838

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 Leu Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 839

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 839

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Met Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Asn Arg Gly Leu
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 840
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 840
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ala
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Asp 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asp Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 841
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 841

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Gly Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Glu Leu Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 842

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 842

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Asn Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Pro Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 843

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 843

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

<210> 844
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 844
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Asn Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 845
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 845
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 Phe Thr Ile Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 846
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 846

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 847
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 847

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Thr Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Phe 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 848

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 848

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 Phe Ser Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

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

<210> 849
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 849
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 Phe Pro Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly 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
Gln Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 850
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 850

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 Phe Ser Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 851
<211> 120
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 851

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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30

Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 852

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 852

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 Phe Thr Phe Pro Glu Tyr
20 25 30

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

<210> 853
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 853
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 Phe Thr Phe Asp Ala Tyr
20 25 30
Asn Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Pro Ser Gly Arg Glu 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 Arg Tyr Pro Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 854
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 854

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 Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Leu Ile Asp Arg Pro Gly Asn His 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 Trp Gly Leu Asn Val Glu Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 855

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 855

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 Phe Thr Phe Ile Glu Tyr
20 25 30

Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Met Ile Ser Ser Asp Gly Arg Leu 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 Thr Trp Asp Gly Leu Asn Arg Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 856

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 856

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 Phe Thr Phe Ile Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ser Pro Ser Gly Arg Glu 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 Thr Leu Ser Ala Asp Gly Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 857
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 857
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 Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30
Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Asp Val Ser Gly Thr Leu 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 Thr Val Glu Leu Asp Gly Leu Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 858
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 858
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 Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Asp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Asp Ser Ser Gly Ser Arg 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 Thr Ala Glu Ile Val Asn Ser Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 859
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 859

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

<210> 860
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 860

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 Phe Thr Phe Ala Lys Tyr
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Pro Lys Gly Gln His 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 Glu Gly Met Gly Ser Asp Ala Ile Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 861

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 861

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 Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30

Thr Met Gly Trp Ala Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Asp Ser Asp Gly Leu His 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 Gln Asn Pro Gln Tyr Ala Tyr Glu Ser Ser Arg Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 862
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 862
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 Phe Thr Phe Leu Gln Tyr
20 25 30
Pro Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Leu Ala Pro Gly Gly Pro Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys His Pro Thr His Thr Pro His Pro Asn Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 863
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 863
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 Phe Thr Phe Gly Gly Tyr
20 25 30
Arg Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Asp Ser Glu Gly Val Leu 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 Leu Cys Ser Ser Asn Cys Asn Met Arg Asn Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 864
<211> 124
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 864

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 Phe Thr Phe Pro Val Tyr
20 25 30

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

Ser Phe Ile Ala Gly Asn Gly Gln Gln 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 Phe Ala Ser Lys Val Ser Pro Met Ser Leu Thr Asp Phe Asp
100 105 110

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

<210> 865

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 865

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 Phe Thr Phe His Lys Tyr
20 25 30

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

<210> 866
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 866
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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30
Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ala Gln Ser Gly Gly His 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 Phe Ser His Pro Asp Glu Glu Gly Thr Gln Met Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 867

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 867

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 Phe Thr Phe Ala Thr Tyr
20 25 30

Asn Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Asp Ala Gly Gly Met His 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 Gly Thr Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 868

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANTE

<222> 33

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 868

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 Phe Thr Phe Asp Glu Tyr
20 25 30

Xaa Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Leu Ile Ser Pro Arg Gly Ser Lys 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 Tyr Lys Pro Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 869

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 869

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 Phe Thr Phe Glu Asp Tyr
20 25 30

Pro Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Gly Leu Lys Gly Ile His 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 Leu Asn Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 870

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 870

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 Phe Thr Phe Gly Asn Gly
20 25 30

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

<210> 871
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 871
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 Phe Thr Phe Pro Thr Glu
20 25 30
His Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asp Thr Gly Gly Ser His 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 Gly Leu His Trp Ser Ser Asp Ser Gly Pro Val His Phe Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 872
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 872

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

<210> 873

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 873

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 Phe Thr Phe Gly Tyr Glu
20 25 30

Pro Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Thr Val Ser Ser
115

<210> 874

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 874

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 Phe Thr Phe Pro Ser Glu
20 25 30
Lys Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asp Glu Arg Gly Ile Met 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 Arg Trp Thr Phe Asn Thr Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 875
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 875
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 Phe Thr Phe Ser Arg Glu
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gly Pro Arg Gly Met Pro 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 Gly Met Asn Ser His Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 876
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 876
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 Phe Thr Phe Asn Ala Tyr
20 25 30
Thr Met Ile Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Tyr Ile Asp Pro His Gly Thr Ile 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 Leu Pro Arg Ala Ala Pro Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 877
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 877

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 Phe Thr Phe Asp Ala Ser
20 25 30
Glu Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Pro Ser Gly Ser Ala 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 Trp Thr Pro Gly Arg Thr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 878
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 878

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 Phe Thr Phe Pro Thr Glu
20 25 30

His Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asp Thr Gly Gly Ser His 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 Gly Leu His Trp Ser Ser Asp Ser Gly Pro Val His Phe Asp
100 105 110

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

<210> 879

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 879

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 Phe Thr Phe Lys Leu Tyr
20 25 30

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

Ser Phe Ile Ala Ala Ala Gly Pro Glu 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 Leu Gly Asp Ile Ser Ser Ile Pro Gln His Pro Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 880
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 880
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 Phe Thr Phe Gly Asn Val
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Ser Ala Gly Gly Glu 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 Ser Ala Asp Ile Thr Lys Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 881
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 881

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

<210> 882
<211> 119
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 882

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala His Glu
20 25 30

Thr Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser His Ile Asp Arg Val Gly Gln Asp 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 Leu Pro Lys Arg Gly Pro Trp Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 883

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 883

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ala His Glu
20 25 30

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

<210> 884
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 884
Glu Val Arg Leu Leu 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 Phe Gly Lys Ser
20 25 30
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ile Ser Asp Asp Gly Asn 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 Pro Ile Leu Ala Pro Arg Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 885
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 885
Glu Val Arg Leu Leu 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 Asn Phe Gly Lys Ser
20 25 30
Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ile Ser Asp Asp Gly Asn 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 Pro Ile Leu Ala Pro Arg Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 886

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 886

Glu Val Arg Leu Leu 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 Phe Gly Lys Gly
20 25 30

Thr Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser His Ile Ser Asp Asp Gly Asn 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 Pro Ile Leu Ala Pro Arg Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 887

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANTE

<222> 62

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 887

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 Phe Thr Phe Ala Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Leu Ile Asp Pro Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ala Xaa Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Ser Thr Ile Ser Arg Asn 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

Gly Lys Pro Val Phe Ser Asp Trp Pro Ala Val Glu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 888

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 888

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Pro Gly Phe Thr Phe Glu His Glu
20 25 30

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

<210> 889
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 889
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 Ser Thr Phe Asp Gln Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Arg Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Leu Ile Asp Pro Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn Asn Thr 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 Pro Val Phe Ser Asp Trp Pro Ala Val Glu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 890
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 890
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 Phe Thr Phe Asp Tyr Gly
20 25 30
Asn Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Asp Met Thr Thr Asp Ser Pro Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 891

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 891

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 Phe Thr Phe Ala Lys Glu
20 25 30

Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Ser Pro His Gly Ala His Thr Phe 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 Pro Arg Phe Ser Tyr Tyr Pro Arg Val Ser Phe Asp Tyr Arg
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 892

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 892

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

<210> 893
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 893
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 Phe Thr Phe Glu His Glu
20 25 30
Gly Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ile Gly Glu Asp Gly Gln Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg 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 Asn Ile Pro Lys Ala Gly Pro Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 894
<211> 123
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 894
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 Phe Thr Phe Lys Leu Tyr
20 25 30
Asn Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Ala Ala Ala Gly Pro Glu 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 Leu Gly Asp Ile Ser Ser Ile Pro Gln His Pro Phe Asp Tyr
100 105 110

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

<210> 895
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 895

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 Phe Thr Phe Ser Arg Glu
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gly Pro Arg Gly Met Pro 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 Gly Met Asn Ser His Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 896
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 896

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 Phe Thr Phe Asp Ala Ser
20 25 30

Glu Met Asp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Pro Ser Gly Ser Ala 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 Arg Met Leu Ala Asn Ser Pro Leu Ala Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 897

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 897

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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

Ser Phe Ile Ala Gln Ser Gly Gly His 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 Phe Ser His Pro Asp Glu Glu Gly Thr Gln Met Phe Asp Tyr
100 105 110
Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 898
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 898
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 Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30
Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Phe His 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 Pro Ser Trp His Ala Asp Gln Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 899
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 899
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 Phe Thr Phe Lys Asp Tyr
20 25 30
Asn Met Met Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ala Thr Ser Gly Arg Glu 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 Phe Thr Phe Gly Gly Asn Gln Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 900
<211> 120
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 900

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 Phe Thr Phe Ala Lys Tyr
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Pro Lys Gly Gln His 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 Glu Gly Met Gly Ser Asp Ala Ile Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 901

<211> 123

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 901

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 Phe Thr Phe Ser Ala Tyr
20 25 30

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

<210> 902
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 902
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 Phe Thr Phe Glu Arg Tyr
20 25 30
Asp Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Pro Arg Gly Arg Glu 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 Met Ile Asn Tyr His Gly Thr Pro Ser Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 903
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 30
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 903
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 Phe Thr Phe Xaa Asn Tyr
20 25 30
Asn Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Trp Ile Ser Gly Ala Gly His 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 Asp Val Asp Met Ala Gly Lys Leu Asn Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 904

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 904

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 Phe Thr Phe Lys Gln Tyr
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Ser Pro Ser Gly Gly Glu Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Thr 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 Val Asp Met Ala Gly Lys Leu Asn Val Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 905

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 905

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 Phe Thr Phe Ala Asp Tyr
20 25 30

Gln Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Asp Arg Gly Gly Phe His 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 Pro Ser Trp His Ala Asp Gln Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 906

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 906

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

Ser Leu Arg Leu Thr Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asp Asp Val
20 25 30

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

<210> 907
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 907
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 Phe Thr Phe Gly Asn Gly
20 25 30
Asn Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ile Asp Glu Tyr Gly Thr 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 Pro Arg Asn Asp Arg Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 908
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 908
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 Phe Thr Phe Ser Arg Glu
20 25 30
Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gly Pro Arg Gly Met Pro 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 Gly Met Asn Ser His Asp Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 909

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 909

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 Phe Thr Phe Lys Gly Ser
20 25 30

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

Ser Leu Ile Asp Gly Arg Gly Gln His 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 Pro Ser Val Arg Glu Phe Asp Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 910

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 910

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

<210> 911
<211> 116
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 911
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 Thr Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Glu Ser
20 25 30
Thr Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Val Ile Thr Ala Gln Gly Gly Asp 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 Pro Asp Val Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110
Thr Val Ser Ser
115

<210> 912
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 912
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 Phe Thr Phe Glu Glu Tyr
20 25 30
Asn Met Leu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Gly Pro Ser Gly Arg Glu 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 Gly Ser Ile Thr Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110

Ala Lys Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 917
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 62, 104
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 917
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Xaa 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Lys Val Lys Leu Gly Gly Xaa Pro Asn Phe Gly Tyr Arg Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 918
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 918

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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Asp Pro Pro Ser Val His 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 919
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>

<221> VARIANTE

<222> 62

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 919

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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Met Ile Asp Val Gly Gly Ser His Thr Tyr Tyr Ala Xaa 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 920

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANTE

<222> 62

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 920

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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Met Ile Asp Thr Gly Gly Val His Thr Tyr Tyr Ala Xaa 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 921

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 921

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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Met Ile Asp Val Pro Gly Arg His 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 922
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 922
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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Met Ile Ala His Ala Gly Pro Glu 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 923
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 923

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

<210> 924
<211> 120
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 924

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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Met Ile Asp Val Pro Gly Asn His 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 925

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 925

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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

<210> 926
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 926
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Ser Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Asp Ser Tyr Gly Arg Gly 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 Arg Ser Pro Tyr Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 927
<211> 117
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 927
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 Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30
Asn Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Thr Gln Gly Tyr His 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 Ala Phe Thr Ser Asp Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 928

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 928

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 Phe Thr Phe Ser Gly Tyr
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Gly Pro Gly Leu Glu 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 Gln Gly Met Ser Lys Thr Ser Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 929

<211> 117

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 929

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 Phe Thr Phe Thr Glu Tyr
20 25 30
Tyr Met Glu Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asp Pro Asp Gly Ser Leu 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 Tyr Pro Arg Glu Lys Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 930
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 930
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 Phe Thr Phe Asp Lys Tyr
20 25 30
Gln Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Asp Ser Asn Gly His His 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 Gln Leu Ser Val Gln Gly Ser Asn Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 931
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 931
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 Phe Thr Phe Val His Tyr
20 25 30
Thr Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Trp Ile His Ser Asp Gly Val His 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 Phe Thr Trp Gly Glu Lys Lys Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 932
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 932

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 Phe Thr Phe Met Gly Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Ser Ala Lys Gly Thr Glu 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 Gly Ser Ser Gly Ser Asp Gly Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 933
<211> 124
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 933

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 Phe Thr Phe Pro Val Tyr
20 25 30

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

Ser Phe Ile Ala Gly Asn Gly Gln Gln 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 Phe Ala Ser Lys Val Ser Pro Met Ser Leu Thr Asp Phe Asp
100 105 110

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

<210> 934

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 934

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 Phe Thr Phe Val Gln Tyr
20 25 30

Asn Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Ser Gly Gly Met Arg 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 Gly Ile Arg Asp Ser Thr Leu Pro Arg Gly Thr Leu Phe Asp
100 105 110
Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 935
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 935
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 Phe Thr Phe Glu Thr Tyr
20 25 30
Ser Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Leu Pro Gly Ser Arg 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 His Ser Lys Ser Ser His Arg Gln Ser Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 936

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 936

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 Phe Thr Phe Asn Gln Tyr
20 25 30

Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Phe Ser Gly Tyr Glu 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 Gly Arg Gly Pro Ala Pro Met Arg Ser Leu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 937

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 937

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 Phe Thr Phe Val Asp Tyr
20 25 30

Pro Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser His Ile Thr Ser Met Gly Glu Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Met 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 Leu Pro Thr His Phe Pro Ile Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 938

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 938

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 Phe Thr Phe Lys Gln Tyr
20 25 30

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

<210> 939
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 939
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 Phe Thr Phe Ser Met Tyr
20 25 30
Ser Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Asp Phe Asp Gly Leu His 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 Phe Ser Thr Ser Thr Met Ala Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 940
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 940

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

<210> 941

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 941

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 Phe Thr Phe Ala Lys Tyr
20 25 30

Asn Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Pro Lys Gly Gln Gln 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 Glu Gly Met Gly Ser Asp Ala Ile Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 942

<211> 122

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 942

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

962

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

<210> 943
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 943
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 Phe Thr Phe Gly Asn Gly
20 25 30
Val Met Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ile Asn Glu Asn Gly Gly Ala 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 Pro Ser Ile Glu Ser Pro Ile Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 944
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 944
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 Phe Thr Phe Ala His Glu
20 25 30
Pro Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser His Ile Asp Arg Val Gly Gln Asp 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 Leu Pro Lys Arg Gly Pro Arg Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 945

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 945

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 Phe Thr Phe Glu Glu Ser
20 25 30

Val Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Pro Gly Gly Ser Glu 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Arg Thr Gly Pro Pro Gly Ser Thr Val Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 946

<211> 116

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 946

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 Phe Thr Phe Gly Asp Glu
20 25 30

Pro Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Gly Lys Glu Gly Gln Pro 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 Leu Gly Gly Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 947

<211> 121

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 947

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 Phe Thr Phe Asp Tyr Gly
20 25 30

Asn Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Asp Met Thr Thr Asp Ser Pro Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 948
<211> 122
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 948
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 Phe Thr Phe Ala Lys Glu
20 25 30
Thr Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Trp Ile Ser Pro His Gly Ala Leu 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 Pro Arg Phe Ser Tyr Tyr Pro Arg Val Ser Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 949

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 949

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 Phe Thr Phe Gly Asn Gly
20 25 30

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

Ser His Ile Asp Glu Tyr Gly Thr 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 Pro Arg Asn Asp Arg Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 950

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANTE

<222> 53

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 950

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 Phe Thr Phe Gly Asn Gly
20 25 30

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

Ser His Ile Asp Xaa Tyr Gly Thr 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 Gly Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Lys Pro Arg Asn Asp Arg Pro Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 951

<211> 124

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 951

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 Phe Thr Phe Ala Gly Gln
20 25 30

Asp Met Arg Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Pro Ser Ser Gly Phe 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 Arg Ala Lys Asp Arg Ser Val Ser Gln Met Pro Tyr Phe Asp
100 105 110

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

<210> 952

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 952

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 Phe Thr Phe Met Arg Pro
20 25 30

Asp Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

<210> 953
<211> 121
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 953
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 Phe Thr Phe Ser Ser 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 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 Pro Tyr Phe Leu Phe Arg Ala Thr Ser Phe Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 954
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 954

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

<210> 955
<211> 116
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 955

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 Phe Thr Phe Gly Asp Asp
20 25 30

Trp Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ala Ala Tyr Gly Ile 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 Ala Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Glu Ser Gly Lys Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser Ser
115

<210> 956

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 956

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 Phe Thr Phe Val Glu Arg
20 25 30

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

<210> 957
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 957
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 Phe Thr Phe Thr Gly Gln
20 25 30
Asp Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gly Ile Asn Ala Asp Gly Met Ala 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 Thr Ser Pro Thr Met Arg Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 958
<211> 118
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 958
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 Phe Thr Phe Gly Glu Glu
20 25 30
Tyr Met Gln Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Leu Ile Pro His Thr Gly Asn Pro 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 Leu Ala Asn Ser Leu Leu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
100 105 110
Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 959

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 959

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 Phe Thr Phe His Arg Cys
20 25 30

Lys Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Phe Ile Glu Tyr Asp Gly Arg Asp 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 Glu Cys Thr Arg Pro Tyr Gly Met Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 960

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 960

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

<210> 961
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 101
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 961
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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

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

<210> 962
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 962
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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Asn Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Asp Pro Pro Ser Val His 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 Asn Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 963
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 96
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 963
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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Phe Ile Asp Pro Pro Ser Val His 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 Xaa
85 90 95

Ala Glu Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 964
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 964

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

<210> 965
<211> 122
<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 965

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 Phe Thr Phe Ala Arg Tyr
20 25 30

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

Ser Leu Ile Asp Pro Ser Gly Gly His Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asn 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

Gly Lys Pro Val Phe Ser Asp Trp Pro Ala Val Glu Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

Gly Gln Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 966

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 966

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Glu His Glu
20 25 30

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

<210> 967
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 967
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 Phe Thr Phe Val Lys Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gln Ile Ser Asn Thr Gly Gly His 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 Tyr Thr Gly Arg Trp Glu Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 968
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 968
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 Phe Thr Phe Glu Trp Tyr
20 25 30
Trp Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Lys Leu Gly Gly Gly Pro Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 969

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 969

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 Phe Thr Phe Asp Leu Tyr
20 25 30

Asn Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Thr Val Ser
115

<210> 970

<211> 118

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 970

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 Phe Thr Phe Pro Val Tyr
20 25 30
Met Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Asp Ala Leu Gly Gly Arg Thr Gly 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 Thr Met Ser Asn Lys Thr His Thr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Ser
115

<210> 971
<211> 115
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 57
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 971
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 Phe Thr Phe Val Ala Tyr
20 25 30

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

<210> 972
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 30
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 972
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 Phe Thr Phe Xaa Gly Tyr
20 25 30
Arg Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Trp Ile Thr Arg Thr Gly Gly Thr Thr Gln 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 Pro Ala Lys Leu Val Gly Val Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 973
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 33
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 973
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 Phe Thr Phe Arg Lys Tyr
20 25 30
Xaa Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Gln Ile Gly Ala Lys Gly Gln Ser Thr Asp 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 Lys Lys Arg Gly Glu Asn Tyr Phe Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 974
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 974
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 Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Asp Ile Ser Arg Ser Gly Arg Tyr Thr His 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 Arg Ile Asp Ser Ser Gln Asn Gly Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 975

<211> 115

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANTE

<222> 30

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 975

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 Phe Thr Phe Xaa Gly Tyr
20 25 30

Lys Met Phe Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Gln Lys Glu Asn Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
100 105 110

Thr Val Ser
115

<210> 976

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 976

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 Phe Thr Phe Gly Asp Tyr
20 25 30

Ala Met Trp Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Val Ile Ser Ser Asn Gly Gly Ser Thr Phe 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 Arg Val Arg Lys Arg Thr Pro Glu Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 977

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 977

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 Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30
Lys Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Arg Asn Gly Thr Lys Thr Asn 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 Ile Tyr Thr Gly Lys Pro Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 978
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 33
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 978
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 Phe Thr Phe Lys Lys Tyr
20 25 30

Xaa 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 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 Met Leu Arg Thr Lys Asn Lys Val Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 979
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 979
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 Phe Thr Phe Arg Arg Tyr
20 25 30
Lys Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ala Ile Gly Arg Asn Gly Thr Lys Thr Asn 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 Ile Tyr Thr Gly Lys Pro Ala Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 980
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<220>
<221> VARIANTE
<222> 30
<223> Xaa = Cualquier aminoácido
<400> 980
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 Phe Thr Phe Xaa Ser Tyr
20 25 30
Arg Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Ser Arg Gly Arg His Thr Ser 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 Arg Val Pro Gly Arg Gly Arg Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 981

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 981

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 Phe Pro Phe Arg Arg Tyr
20 25 30

Arg Met Arg Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Ser Pro Gly Gly Lys His Thr Thr 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 Gly Glu Gly Gly Ala Ser Ser Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 982

<211> 119

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<220>

<221> VARIANTE

<222> 30

<223> Xaa = Cualquier aminoácido

<400> 982

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 Phe Thr Phe Xaa Arg Tyr
20 25 30

Gly Met Val Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly 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 Arg His Ser Ser Glu Ala Arg Gln Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
115

<210> 983

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 983

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 Pro Ile Gly Val Ala
20 25 30

Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Tyr Gly Gly Ser Tyr Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Tyr 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

Gly Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Asp Trp Arg Tyr Pro Gly
85 90 95

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

<210> 984

<211> 108

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 984

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 Tyr Ile His Thr Ser
20 25 30

Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

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

<210> 985
<211> 119
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 985

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 Phe Thr Phe Arg Lys Tyr
20 25 30
Asp Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Thr Ile Ser Pro Ser Gly Arg Arg 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 Glu Asn Leu Asp Gln Val Leu Ser Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
100 105 110
Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115

<210> 986

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 986

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 Phe Thr Phe Gly Ser Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asp Asn Gly Gly His 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 Arg Ser Ser Gly Leu Pro Phe Pro Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 987

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 987

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

<210> 988
<211> 108
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 988
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 Tyr Ile His Ser Ser
20 25 30
Leu Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Ser Ser Ser Arg Leu His Ser Gly Val Pro Pro 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 Asn His Phe Arg Pro His
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Arg
100 105

<210> 989
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 989

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

<210> 990

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 990

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 Phe Thr Phe Ser Arg Cys
20 25 30

Ser Met Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Asp Ser Tyr Gly Arg Gly 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 Ile Ser Lys Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 991

<211> 120

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 991

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

<210> 992
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 992
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ile Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Asp Ser Tyr Gly Arg Gly Thr Tyr Asp Thr Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Arg 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 993
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 993
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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30
Ser Met Gly Trp Leu Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Arg Ile Asp Ser Tyr Gly Arg Gly 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 994
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 994

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

<210> 995
<211> 120
<212> PRT
<213> Homo sapiens

<400> 995

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 Phe Thr Phe Thr Arg Tyr
20 25 30

Ser Met Gly Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Arg Ile Asp Ser Tyr Gly Arg Gly 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 Ile Ser Gln Phe Gly Ser Asn Ala Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Val Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 996

<211> 182

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 996

Leu Val Pro His Leu Gly Asp Arg Glu Lys Arg Asp Ser Val Cys Pro
1 5 10 15

Gln Gly Lys Tyr Ile His Pro Gln Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys
20 25 30

Cys His Lys Gly Thr Tyr Leu Tyr Asn Asp Cys Pro Gly Pro Gly Gln
35 40 45

Asp Thr Asp Cys Arg Glu Cys Glu Ser Gly Ser Phe Thr Ala Ser Glu
50 55 60
Asn His Leu Arg His Cys Leu Ser Cys Ser Lys Cys Arg Lys Glu Met
65 70 75 80
Gly Gln Val Glu Ile Ser Ser Cys Thr Val Asp Arg Asp Thr Val Cys
85 90 95
Gly Cys Arg Lys Asn Gln Tyr Arg His Tyr Trp Ser Glu Asn Leu Phe
100 105 110
Gln Cys Phe Asn Cys Ser Leu Cys Leu Asn Gly Thr Val His Leu Ser
115 120 125
Cys Gln Glu Lys Gln Asn Thr Val Cys Thr Cys His Ala Gly Phe Phe
130 135 140
Leu Arg Glu Asn Glu Cys Val Ser Cys Ser Asn Cys Lys Lys Ser Leu
145 150 155 160
Glu Cys Thr Lys Leu Cys Leu Pro Gln Ile Glu Asn Val Lys Gly Thr
165 170 175
Glu Asp Ser Gly Thr Thr
180

<210> 997
<211> 183
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 997
Leu Val Pro Ser Leu Gly Asp Arg Glu Lys Arg Asp Ser Leu Cys Pro
1 5 10 15
Gln Gly Lys Tyr Val His Ser Lys Asn Asn Ser Ile Cys Cys Thr Lys
20 25 30

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

100

SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO
No. 08-054863- -00000-0000
Fecha: 2008-05-29 16:13:19 Dep: 2020 NUECREACIONI
Tra. 11 PATENTEIYII Eve: 378 FASENACIONALI
Act. 411 PRESENTACION Folios: 1007

REQUISITOS MINIMOS PARA ADMISION A TRAMITE
PCT

PATENTE DE INVENCION [x] MODELO DE UTILIDAD [ ]

- Indicación de que se solicita la concesión de una patente [x] 1
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [x] 1
- Descripción de la invención [x] 53
- Dibujos de ser estos pertinentes [X] 28
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [x] 2

COMPLETA [x] INCOMPLETA [ ]

DISEÑO INDUSTRIAL [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de Diseño Industrial [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica y fotográfica del Diseño Industrial o muestra del material que incorpora el diseño [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

ESQUEMA DE TRAZADO [ ]

- Indicación de que se solicita el registro de un Esquema de Trazado [ ]
- Datos de identificación del solicitante o de la persona que presenta la solicitud [ ]
- Representación gráfica del esquema trazado [ ]
- Comprobante de pago de las tasas establecidas [ ]

COMPLETA [ ] INCOMPLETA [ ]

Edgar Navarro
Firma Responsable

Fecha 29-05-08

Carrera 13 No. 27-00 Piso 5, 7 y 10
Conmutador: 3 82 08 40
Fax: 350 52 20
E-mail: info@sic.gov.co
www.sic.gov.co

REPUBLICA DE COLOMBIA
SUPERINTENDENCIA DE INDUSTRIA Y COMERCIO

1009

Bogotá,
2020

Doctor(a)
LLOREDA RICAURTE ALICIA
Apoderado(a) y/o Representante de
DOMANTIS LIMITED

REFERENCIA	Radicación No.	8 54863
	Solicitud internacional	PCT/GB2006/004471
	Fecha inicio fase nacional	01/07/2008
	Trámite	11
	Evento	378
	Actuación	430
	Oficio No.	№ 9157

Como resultado del examen de forma, realizado con fundamento en el artículo 38 de la Decisión 486 de la Comisión de la Comunidad Andina, artículo 27 del Tratado de Cooperación en Materia de Patentes (PCT), regla 51 bis del Reglamento y Circular Única de la Superintendencia de Industria y Comercio, se le comunica que:

1. La solicitud no contiene la copia del documento en que consta la cesión del derecho a la patente del inventor al solicitante o a su causante. (Art. 26-k) Decisión 486.

En cumplimiento de lo dispuesto por el artículo 39 de la Decisión 486, se le requiere para que dentro del término de dos meses siguientes a la fecha de notificación del presente oficio, complete los requisitos anteriormente enunciados. En caso de no dar cumplimiento al presente requerimiento, la solicitud se considerará abandonada y perderá su prelación.

Notifíquese el presente oficio conforme a lo dispuesto en el numeral 5.2, literal e), del capítulo quinto del título primero de la Circular Unica No.10 de 2001.

ALIX CARMENZA CESPEDES DE VERGEL
Jefe de la división de Nuevas Creaciones

El anterior requerimiento fue notificado por fijación en lista de fecha 11 JUL. 2008
jfernand

1009