

PROTEÍNAS DE FUSIÓN DE IL-18 Y MÉTODOS PARA PRODUCIR IL-18

REFERENCIA CRUZADA A LAS SOLICITUDES RELACIONADAS

La presente solicitud incluye una reivindicación de prioridad en virtud del título 35 del U.S.C. §119(e) para la solicitud de patente provisional de Estados Unidos núm. 63/395,476, presentada el 5 de agosto de 2022, y la 63/463,505, presentada el 2 de mayo de 2023, la totalidad de ambas se incorpora en la presente descripción como referencia.

REFERENCIA AL LISTADO DE SECUENCIAS

Esta solicitud contiene un Listado de secuencias presentado como un formulario legible por computadora llamado “096034_000002WOPT_SequenceListing.xml”, que tiene un tamaño en bytes de 366,973 bytes, y se creó el 3 de agosto de 2023 (Fecha de producción). La información contenida en este formulario legible por computadora se incorpora en la presente descripción como referencia en su totalidad.

CAMPO DE LA INVENCION

La presente invención se refiere a nuevas composiciones que permiten una mayor producción (lo que incluye la expresión, secreción y purificación) de citocinas IL-18 producidas de manera recombinante, por ejemplo, en células de mamíferos, para enmascarar y desenmascarar la actividad biológica de la IL-18, y/o para mejorar la especificidad de unión de la IL-18 producida a su receptor por sobre su proteína de unión, al tiempo que mantiene al menos la afinidad de unión a su receptor, así como también a métodos para preparar las composiciones.

ANTECEDENTES

Los miembros de la familia de citocinas de la interleucina (IL)-1 tienen roles establecidos en las respuestas de defensa del huésped y en las respuestas inflamatorias que contribuyen a la enfermedad. La IL-18 pertenece a la superfamilia de la IL-1, y es una citocina proinflamatoria que facilita las respuestas inmunitarias de tipo 1. La IL-18, también conocida como factor inductor del interferón gamma, está codificada en los seres humanos por el gen *IL-18*. El gen *IL-18*, similar a otros miembros de la familia de IL-1, carece de un péptido señal. El gen *IL-18* codifica una proteína precursora de 193 aminoácidos, sintetizada primero como un precursor inactivo de 24 kDa sin péptido señal, que es citosólica y se acumula en el citoplasma celular. El documento WO

97/24441 describe una proteína de 193 aminoácidos correspondiente al precursor de IL-18 y el ADN codificante. El precursor de IL-18 (también denominado Pro-IL-18) se procesa intracelularmente (por ejemplo, por la caspasa 1 (CASP1), quimasa y proteinasa B) a su molécula biológicamente activa madura de 18 kDa (157 aminoácidos; es decir, residuos de aminoácidos 37-193 de Uniprot ID Q14116). Es decir, tras la escisión, el propéptido se desprende del resto del precursor, lo que da como resultado la IL-18 madura y el propéptido que anteriormente inactivaba la IL-18 precursora.

Sin desear limitarse por una teoría en particular, la forma madura de IL-18 se secreta y se libera al medio extracelular a través de al menos tres vías no convencionales. Esto es contrario a la secreción convencional dependiente de péptido señal y mediada por el tráfico de ER-Golgi. Las vías no convencionales enumeradas más abajo no tienen un orden de frecuencia particular. La primera se llama autofagia secretora, un proceso involucrado en la secreción de proteínas citosólicas sin un péptido señal (cargas sin líder). Aquí, la IL-18 interactúa con el receptor de carga proteína 10 que contiene el dominio transmembrana emp24 (TMED10), y la interacción media la translocación desde el citoplasma al compartimiento intermedio retículo endoplasmático (ER)-Golgi (ERGIC), un compartimiento que contribuye con las membranas al autofagosoma en formación, que actúa como un mecanismo para la entrada de carga secretora a la vesícula, por lo tanto a la secreción. El segundo y el tercer mecanismos informados de liberación de IL-18 de las células incluyen la rotura de células muertas que han sufrido apoptosis y/o permeabilización de la membrana plasmática dependiente de la gasdermina D (ver Tapia y otros, IMMUNOLOGY, volumen 294, número 21, p8,325-8,335, 2019).

La IL-18 madura se une al receptor del ligando receptor de IL-18 alfa (IL-18R α), lo que induce el reclutamiento de IL-18R β (también llamada proteína accesorio del receptor de IL-18 (IL-18RAP)) para formar un complejo de alta afinidad (aproximadamente 18 nM, ver Torigoe y otros, Membranes and Bioenergetics, vol. 272, número 41, pp25,737-25,742, 1997), que señala a través del dominio toll/receptor de interleucina-1 (TIR). Este dominio de señalización recluta la proteína adaptadora MyD88 que activa programas proinflamatorios y la vía NF- κ B. La actividad de la IL-18 puede suprimirse por la proteína de unión a la interleucina 18 extracelular (IL-18BP) que se une a la IL-18 soluble con una mayor afinidad (aproximadamente 0.4 pM, ver Kim y otros, Proc Natl Acad Sci USA. 2000;97(3):1190-1195) que el IL-18R α , lo que evita por tanto la unión de IL-18 al receptor de IL-18.

Por lo tanto, es un objetivo de la presente invención proporcionar composiciones de materia que permitan una mejor producción (lo que incluye expresión, secreción y purificación) de IL-18 producida de manera recombinante.

Es otro objetivo de la presente invención proporcionar composiciones de materia que permitan una mayor producción de IL-18 producida de manera recombinante, lo que incluye IL-18 modificada o un fragmento de esta, que mantiene una afinidad de unión similar al IL-18Ra/b en comparación con la IL-18 natural, y tiene una afinidad de unión reducida a la IL-18BP en comparación con la IL-18 natural (es decir, unión a ambas a ~ 18 nM); o con mayor preferencia, la afinidad de unión a IL-18BP es más débil que la de a IL-18Ra/b (es decir, unión a IL-18BP < 18 nM, unión a IL-18Ra/b ~ 18 nM), para la IL-18 producida (o su fragmento); así como también métodos para preparar estas composiciones.

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar variantes de IL-18 (o su fragmento).

Otro objetivo de la presente invención es proporcionar composiciones que permitan la actividad enmascarada en tejidos normales y la circulación y liberación específica de la IL-18 (o su fragmento) por proteasas en un microambiente tumoral.

Todas las publicaciones en la presente descripción se incorporan como referencia en la misma medida que si cada publicación o solicitud de patente individual se indicara específica e individualmente para incorporarse como referencia. La siguiente descripción incluye información que puede ser útil para comprender la presente invención. No es una admisión de que cualquiera de la información proporcionada en la presente descripción sea técnica anterior o relevante para la invención reivindicada en la presente, o que cualquier publicación a la que se hace referencia específica o implícitamente sea técnica anterior.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Las siguientes modalidades y aspectos de estas se describen e ilustran junto con composiciones y métodos que se pretende sean ilustrativos y de ejemplo, no limitantes en el alcance.

Diversas modalidades proporcionan una proteína de fusión, que comprende: un primer polipéptido o proteína capaz de translocarse a un retículo endoplasmático (ER) o un fragmento de estos; y una interleucina 18 (IL-18), un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, en donde la IL-18, el fragmento de IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18 está en el extremo C-terminal de la proteína de fusión con relación al primer polipéptido o proteína capaz de translocarse al ER.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 puede tener una secuencia de aminoácidos que comprende las posiciones de aminoácidos 37-193 de la SEQ ID NO:250 con una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96 y M149 de la SEQ ID NO:250.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 puede tener una secuencia de aminoácidos que comprende las posiciones 37-193 de la SEQ ID NO:251 con una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96 y M149 de la SEQ ID NO:251

En diversas modalidades, la variante de IL-18 puede tener una secuencia de aminoácidos que comprende las posiciones 37-193 de la SEQ ID NO:251 con una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones C74, C104, C112 y C164 y una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96 y M149 de la SEQ ID NO:251

En diversas modalidades, las sustituciones de aminoácidos en una o más de C74, C104, C112 y C164 pueden ser cada una independientemente a valina, alanina o serina.

En diversas modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos pueden ser una o más de: E42K, E42R, E42A, E42H o E42Q; M87K o M87H; K89G, K89A o K89E; M96L o M96I; o M149V o M149I.

En diversas modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos pueden ser E42K, E42R, E42A, E42H o E42Q; M87K o M87H; K89G, K89A o K89E; M96L o M96I; y M149V o M149I.

En diversas modalidades, la IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18 comprende además su propéptido (PP) o una variante de PP.

En diversas modalidades, la variante de propéptido de IL-18 comprende un polipéptido que tiene AAEPVEDNX₁INFVAMKFIDNTLYFIAEDDEN (SEQ ID NO:238), en donde X₁ puede ser cualquier aminoácido excepto cisteína.

En diversas modalidades, X₁ puede ser alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptófano (SEQ ID NO:239). En diversas modalidades, X₁ puede ser valina (SEQ ID NO:78). En diversas modalidades, X₁ puede ser serina, treonina, asparagina o glutamina (SEQ ID NO:240). En diversas modalidades, X₁ puede ser serina (SEQ ID NO:76).

En diversas modalidades, la proteína de fusión no comprende un polipéptido que consiste de la secuencia X₁-X₂-X₃-X₄ entre el propéptido o la variante de propéptido, y la IL-18 madura o la variante de IL-18 madura, en donde X₁ es L o está ausente, X₂ es E o está ausente, X₃ es S o está ausente, y X₄ es D o está ausente, y cuando X₁, X₂, X₃ y X₄ están presentes, el polipéptido que consiste de la secuencia X₁-X₂-X₃-X₄ es LESD (SEQ ID NO:253).

En diversas modalidades, el PP o la variante de PP puede estar en el extremo N-terminal con relación a la IL-18, el fragmento de IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18.

En diversas modalidades, el PP o la variante de PP sirve como un dominio de enmascaramiento.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además uno o más sitios de escisión por proteasas.

En diversas modalidades, los uno o más sitios de escisión por proteasas pueden estar entre la IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18 y la primera proteína capaz de translocarse a un retículo endoplasmático (ER) o fragmento de esta, o dentro del PP, entre el PP o la variante de PP y la IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, o dentro del PP, entre el PP o la variante de PP, y la primera proteína capaz de translocarse a un retículo endoplasmático (ER) o fragmento de esta, o dentro de la IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, o dentro del PP, o una de sus combinaciones.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además una segunda proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta, en donde la segunda proteína capaz de translocarse al ER puede estar en el extremo C-terminal con relación a la interleucina 18 (IL-18), el fragmento de la IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además un sitio de escisión por proteasas entre la IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, y la segunda proteína capaz de translocarse a un retículo endoplasmático (ER) o fragmento de esta.

En diversas modalidades, la interleucina 18 (IL-18), el fragmento de la IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18 pueden fusionarse al extremo C-terminal de la primera proteína capaz de translocarse al ER.

En diversas modalidades, la segunda proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta puede fusionarse al extremo C-terminal de la interleucina 18 (IL-18), el fragmento de la IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 puede tener una unión disminuida a la proteína de unión a IL-18 (IL-18BP), en comparación con una IL-18 de tipo salvaje (wt). En diversas modalidades, la variante de IL-18 tiene una afinidad de unión al receptor de IL-18 humana (IL-18R) dentro de 30 veces la de la IL-18 de tipo salvaje. En diversas modalidades, la relación de

afinidad de unión de la proteína de fusión que comprende la variante de IL-18 a IL-18BP: afinidad de unión de la proteína de fusión que comprende la variante de IL-18 a IL-18R no puede ser mayor que 3:1.

En diversas modalidades, la primera proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta puede ser una proteína globular, proteína inmunoglobular, o un fragmento de esta, o puede ser un polipéptido o proteína cortos modificados genéticamente con un péptido señal para translocarse al ER, opcionalmente el polipéptido o proteína cortos son de aproximadamente 2 kDa o no mayores que 250 kDa.

En diversas modalidades, la primera proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta puede seleccionarse del grupo que consiste en una región de fragmento cristalizable (Fc), albúmina sérica humana (HSA), beta2microglobulina, transferrina, región del fragmento de unión a antígeno (región Fab), anticuerpo VHH, fragmento variable de cadena simple (scFv), anticalina, proteína de repetición de anquirinas diseñada (DARPin), un dominio de unión de estas, y un fragmento de estas.

En diversas modalidades, la primera proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta de la proteína de fusión, puede ser una proteína transmembrana de tipo I o un fragmento de esta o una proteína transmembrana de tipo II o un fragmento de esta.

En diversas modalidades, la segunda proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta puede ser una proteína globular, proteína inmunoglobular, o un fragmento de esta, o puede ser un polipéptido o proteína cortos modificados genéticamente con un péptido señal para translocarse al ER, opcionalmente el polipéptido o proteína cortos son de aproximadamente 2 kDa o no mayores de 250 kDa.

En diversas modalidades, la segunda proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta puede seleccionarse del grupo que consiste en una región de fragmento cristalizable (Fc), albúmina sérica humana (HSA), beta2microglobulina, transferrina, región del fragmento de unión a antígeno (región Fab), anticuerpo VHH, fragmento variable de cadena simple (scFv), anticalina, proteína de repetición de anquirinas diseñada (DARPin), un dominio de unión de estas, y un fragmento de estas.

En diversas modalidades, la segunda proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta de la proteína de fusión, puede ser una proteína transmembrana de tipo I o un fragmento de esta, o una proteína transmembrana de tipo II o un fragmento de esta.

En diversas modalidades, la región Fc puede ser una región Fc de IgA, IgM, IgG o IgE. En diversas modalidades, la región Fc puede ser una región Fc de IgG4, KiH o IgG1. En diversas modalidades, la región Fc puede ser una región Fc de botón en ojal, HA-TF, Xmab, ZW1, 7.8.60, orientación por interacción electrostática, DD-KK, EW-RVT, A107, o Duocuerpo.

En diversas modalidades, pueden modificarse una o más cisteínas en la proteína de fusión. En diversas modalidades, una o más cisteínas en la proteína de fusión pueden reemplazarse por un aminoácido natural o no natural.

En diversas modalidades, una o más cisteínas en la IL-18, el fragmento de IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18 de la proteína de fusión, pueden modificarse o reemplazarse por un aminoácido natural o no natural.

En diversas modalidades, las una o más cisteínas en el PP o la variante de PP de la proteína de fusión, pueden modificarse o reemplazarse por un aminoácido natural o no natural.

En diversas modalidades, el aminoácido natural puede ser cargado, polar no cargado, o hidrófobo. En diversas modalidades, el aminoácido natural puede seleccionarse cada uno independientemente de serina y valina. En diversas modalidades, el aminoácido natural puede seleccionarse cada uno independientemente de treonina, asparagina y glutamina.

En diversas modalidades, el aminoácido natural puede seleccionarse cada uno independientemente de alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina y triptófano. En diversas modalidades, el aminoácido natural puede seleccionarse cada uno independientemente de fenilalanina, alanina, ácido aspártico y asparagina. En diversas modalidades, el aminoácido natural puede ser valina. En diversas modalidades, el aminoácido natural puede seleccionarse cada uno independientemente de treonina, glutamina, ácido aspártico, fenilalanina, isoleucina e histidina.

En diversas modalidades, la proteasa puede seleccionarse del grupo que consiste en EK, TEV, Adam17, cathepsina, MMP2, MMP9, MMP14, granzima A, granzima B, granzima M, granzima K, y sus combinaciones.

En diversas modalidades, la proteína de fusión puede tener una o más secuencias como se expone en una cualquiera de las Tablas 1 y 4.

En diversas modalidades, la proteína de fusión puede tener el polipéptido 1 y un polipéptido 2, y opcionalmente el polipéptido 3, seleccionados de la Tabla 1. En diversas modalidades, la proteína de fusión puede tener el polipéptido 1 y el polipéptido 2, y opcionalmente el polipéptido 3, seleccionados de la Tabla 1, en donde el polipéptido 1 y el polipéptido 2, y opcionalmente el polipéptido 3, pueden seleccionarse de la misma hilera de la Tabla 1. En diversas modalidades, la

proteína de fusión puede tener el polipéptido 1 seleccionado de la Tabla 1, en donde el polipéptido 1 comprende HSA.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 puede tener una secuencia de aminoácidos seleccionada de la columna de IL-18 madura en la Tabla 1.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 puede tener una secuencia de aminoácidos seleccionada de la columna de IL-18 madura en la Tabla 1, y el propéptido puede tener una secuencia de aminoácidos seleccionada de la columna de Propéptido en la Tabla 1, opcionalmente la misma de la misma hilera.

Diversas modalidades proporcionan una variante de propéptido de IL-18 que comprende un polipéptido que tiene AAEPVEDNX₁INFVAMKFIDENTLYFIAEDDEN, en donde X₁ puede ser cualquier aminoácido excepto cisteína (SEQ ID NO:238).

En diversas modalidades, X₁ puede ser alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptófano (SEQ ID NO:239). En diversas modalidades, X₁ puede ser valina (SEQ ID NO:78). En diversas modalidades, X₁ puede ser serina, treonina, asparagina o glutamina (SEQ ID NO:240). En diversas modalidades, X₁ puede ser serina (SEQ ID NO:76).

Diversas modalidades proporcionan un polinucleótido que codifica una cualquiera de las proteínas de fusión de la invención descritas en la presente descripción. En diversas modalidades, la primera proteína capaz de translocarse al ER puede codificarse por un polinucleótido que tiene una o más secuencias como se expone en la Tabla 2. En diversas modalidades, el polinucleótido puede tener una o más secuencias de la misma hilera como se expone en la Tabla 2.

Diversas modalidades proporcionan un vector de expresión que comprende uno cualquiera de los polinucleótidos de la invención descritos en la presente descripción.

Diversas modalidades proporcionan una célula transfectada con uno cualquiera de los vectores de expresión de la invención descritos en la presente descripción. En diversas modalidades, la célula puede ser una célula de mamífero. En diversas modalidades, la célula puede ser una célula bacteriana.

Diversas modalidades proporcionan un método para producir una proteína de fusión, que comprende: cultivar una célula transfectada con uno cualquiera de los vectores de expresión de la invención como se describe en la presente descripción, en un medio de cultivo celular para permitir que la proteína de fusión se secrete al medio de cultivo celular.

En diversas modalidades, el método comprende además aislar la proteína de fusión del medio de cultivo. En diversas modalidades, el método comprende además purificar la proteína de fusión. En

diversas modalidades, la proteína de fusión puede producirse a más de 135 mg/l bajo transfección transitoria en células CHO o células HEK-293.

Diversas modalidades proporcionan un método para producir interleucina 18 (IL-18), un fragmento de esta, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, que comprende: cultivar una célula transfectada con uno cualquiera de los vectores de expresión de la invención como se describe en la presente descripción, en un medio de cultivo celular para permitir que se produzca una proteína de fusión y se secrete al espacio extracelular; y poner en contacto una proteasa con la proteína de fusión para escindir la proteína de fusión y producir la IL-18, el fragmento de esta, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18.

En diversas modalidades, el método comprende además aislar la proteína de fusión del medio de cultivo. En diversas modalidades, el método comprende además purificar la proteína de fusión. En diversas modalidades, poner en contacto la proteasa con la proteína de fusión comprende incluir la proteasa en el medio de cultivo celular.

En diversas modalidades, la proteasa puede seleccionarse del grupo que consiste en EK, TEV, Adam17, catepsina, MMP2, MMP9, MMP14, granzima A, granzima B, granzima M, y sus combinaciones.

En diversas modalidades, la IL-18, el fragmento de esta, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18, pueden producirse a más de 135 mg/l.

Otras características y ventajas de la invención se harán evidentes a partir de la siguiente descripción detallada, tomada junto con las figuras adjuntas, que ilustran, a manera de ejemplo, diversas características de modalidades de la invención.

BREVE DESCRIPCIÓN DE LAS FIGURAS

Modalidades ilustrativas se ilustran en las figuras de referencia. Se pretende que las modalidades y figuras descritas en la presente descripción se consideren ilustrativas en lugar de restrictivas.

La Figura 1 (paneles A-E) representa proteínas de fusión ilustrativas en las que el extremo N-terminal de la pro-IL-18 se fusiona al extremo C-terminal del botón de una proteína IgG1 heterodimérica de botón en ojal; que tiene una estructura del extremo N-terminal al extremo C-terminal que comprende Fc de botones-en-oyal (KiH) – propéptido (pp) – sitio escindible por enterocinasa (EK) – IL-18 de tipo salvaje o sus variantes. Esta representa proteínas de fusión ilustrativas tales como las ID: FUSE-480, FUSE-481 y FUSE-442 en la Tabla 1. Se realizó una modificación adicional a la pro-IL-18 para reducir la agregación de la molécula, en donde cada

residuo de cisteína tanto en el propéptido como en la IL-18 madura se reemplazó con serina (como en FUSE-480, indicada como “IL-18AS”), con alanina (como en FUSE-481, indicada como “IL-18AA”), o con valina (como en FUSE-442, indicada como “IL-18AV”). Alternativamente, el extremo N-terminal de la pro-IL-18 puede fusionarse al extremo C-terminal de la cadena de ojal de una proteína IgG1 heterodimérica de KiH. La actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada compuesto, se muestra en el panel E.

La Figura 2 (paneles A-E) representa proteínas de fusión ilustrativas en las que el extremo N-terminal de la pro IL-18 se fusionó al extremo C-terminal de un dominio CH3 de IgG1 (que también es una cadena de botón de una proteína IgG1 heterodimérica de botón en ojal como en la Figura 1), y la pro IL-18 incorporó cuatro sustituciones de aminoácidos que se plantea como hipótesis que reducen la unión a IL-18BP al tiempo que mantienen la unión de tipo salvaje al complejo de receptor de IL-18, indicada como “pro-IL-18mut2”. Estas proteínas de fusión tienen una estructura desde el extremo N-terminal al extremo C-terminal que comprende Fc de botones en ojal (KiH) – propéptido (PP) – sitio escindible por enterocinasa (EK) – IL-18mut2. Se realizó una modificación adicional a la pro-IL-18mut2 para reducir la agregación de la molécula, en donde cada residuo de cisteína tanto en el propéptido como en la IL-18mut2 madura se sustituyó con serina (indicada como “IL-18mut2AS”, como en FUSE-422; panel B), con alanina (indicada como “IL-18mut2AA”, como en FUSE-423; panel C), o con valina (indicada como “IL-18mut2AV”, como en FUSE-424; panel D). La actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada compuesto, se muestra en el panel E.

La Figura 3 (paneles A-D) representa proteínas de fusión ilustrativas con (panel A) o sin (panel B) el propéptido para examinar el impacto en el enmascaramiento de la actividad biológica de “IL-18AV” (panel C), en donde las variantes de fusión con Fc se generaron incorporando “IL-18AV” con el propéptido (panel A; FUSE-442) o sin el propéptido (panel B; FUSE-505). La actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada compuesto, se muestra en el panel D.

La Figura 4 (paneles A-D) representa proteínas de fusión ilustrativas con (panel A) o sin (panel B) el propéptido para examinar el impacto del propéptido en el enmascaramiento de la actividad biológica de “IL-18mut2AV”, en donde las variantes de fusión con Fc se generaron incorporando “IL-18mut2AV” sin el propéptido (por lo tanto, una IL-18 madura con mutación, indicada como “matIL-18mut2-AV”, ver el panel B; FUSE-441) o con el propéptido (panel A; FUSE-424). Para una proteína de fusión desprovista del propéptido, el sitio de escisión por EK que reemplazó el sitio de caspasa 1 se movió a una posición directamente entre el dominio CH3 del botón y la IL-

18AV madura sin la adición de un enlazador flexible. El panel C representa la lectura de la activación mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18AV después de la exposición a una titulación de FUSE-441 (Fc-EK-IL-18AV) o FUSE-424 (Fc-EKpp-IL-18AV) con o sin tratamiento con EK. La actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada compuesto, se muestra en el panel D.

La Figura 5 (paneles A-D) representa proteínas de fusión ilustrativas en las que el extremo N-terminal de la pro-IL-18 se fusiona al extremo C-terminal de la proteína Fc de IgG1 o Fc de IgG4; que tiene una estructura del extremo N-terminal al extremo C-terminal que comprende Fc de IgG1-propéptido (pp) - IL-18AV (FUSE-507; panel A) y Fc de IgG4- propéptido (PP) - IL-18AV (FUSE-509; panel B). El panel C representa la lectura de la activación mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18AV de exponer las células a una titulación de FUSE-507 o FUSE-509 con o sin tratamiento con EK. La actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada compuesto, se muestra en el panel D.

La Figura 6 (paneles A-E) representa proteínas de fusión ilustrativas en las que el extremo N-terminal de la pro-IL-18 se fusiona al extremo C-terminal de HSA con o sin el propéptido (pp); que tiene una estructura del extremo N-terminal al extremo C-terminal que comprende HSA-propéptido (PP) - IL-18AV (FUSE-501; panel A) y HSA- IL-18AV (FUSE-503; panel B). Los paneles C y D representan la lectura de la activación. La actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada compuesto, se muestra en el panel E.

La Figura 7 (paneles A-E) representa proteínas de fusión ilustrativas en las que el extremo N-terminal de la pro-IL-18mut2 se fusiona al extremo C-terminal de HSA con o sin el propéptido (PP); que tiene una estructura del extremo N-terminal al extremo C-terminal que comprende HSA-propéptido (PP) - IL-18mut2AV (FUSE-502; panel A) y HSA- IL-18mut2AV (FUSE-504; panel B). Los paneles C y D representan la lectura de la activación. La actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada compuesto, se muestra en el panel E.

La Figura 8 (paneles A-D) representa proteínas de fusión ilustrativas en las que el extremo C-terminal de la pro-IL-18 se fusiona al extremo N-terminal de una proteína IgG1 heterodimérica de botón en ojal con o sin el propéptido (PP); que tiene una estructura del extremo N-terminal al extremo C-terminal que comprende (PP) - IL-18AV - Fc de botones en ojal (KiH) (FUSE-499; panel A) e IL-18AV - Fc de botones en ojal (KiH) (FUSE-500; panel B). El panel C representa la lectura de la activación. La actividad biológica definida como la EC50-SEAP con o sin exposición a la caspasa 1 para cada compuesto, se muestra en el panel D.

Las Figuras 9A y 9D representan proteínas de fusión ilustrativas con una estructura del extremo N-terminal al extremo C-terminal: Fc-ppMMP2/9-sitios de escisión-IL-18-AV (FUSE-486), Fc-ppMMP9/2-sitios de escisión-IL-18-AV (FUSE-487), en las que los sitios de escisión son específicos para las metaloproteasas, MMP2 y MMP9, con la enzima preferida a la izquierda de la barra diagonal, o FUSE-485 (Fc-GzmBpp-IL-18AV) y FUSE-462 (Fc-GzmBpp-IL-18mut2AV). La Figura 9B representa la lectura de la activación relacionada con FUSE-486 y FUSE-487, con o sin tratamiento con MMP2. La actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada una de FUSE-486 y FUSE-487, con o sin tratamiento con MMP2, se muestra en la Figura 9B. La Figura 9C muestra que FUSE587 se atenuó aproximadamente 3,000 veces con relación a la IL-18 humana recombinante. Curiosamente, observamos que la escisión de FUSE587 con MMP2 liberó una variante de IL-18AV que aún estaba aproximadamente 100 veces atenuada con relación a la IL-18 recombinante. Por el contrario, la escisión con granzima B liberó una variante de IL-18AV con actividad similar a la IL-18 recombinante. La escisión con granzima B da como resultado la liberación de IL-18AV madura sin ningún residuo N-terminal que constituya un saliente, mientras que permanecen salientes de polipéptidos N-terminal de 11 y 15 aminoácidos después de la escisión de FUSE486 y FUSE587, respectivamente, con MMP2. Especulamos que estos salientes podrían estar atenuando la actividad de la IL-18AV, aunque en menor grado que la variante de propéptido de tamaño completo. Este fenómeno se investigó adicionalmente en la Figura 11 y la Figura 13. Las Figuras 9D y 9G también representan proteínas de fusión ilustrativas con una estructura del extremo N-terminal al extremo C-terminal: Fc-ppGb-sitios de escisión-IL-18-AV (FUSE-485; 9D) o Fc-ppGb-sitios de escisión-IL-18mut2-AV (FUSE-462; 9D) o Fab-cetuximab-Fc-ppGb-sitios de escisión-IL-18-AV (FUSE-517; 9G), en las cuales el sitio de escisión es específico para la granzima B (Gb). La Figura 9E representa la lectura de la activación relacionada con FUSE-462 y FUSE-485, con o sin tratamiento con granzima B. La Figura 9F muestra la actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada una de FUSE-462 y FUSE-485, con o sin tratamiento con granzima B. La Figura 9H representa la lectura de la activación relacionada con FUSE-517, con o sin tratamiento enzimático. La Figura 9I muestra la actividad biológica definida como la EC50-SEAP para FUSE-517, con o sin tratamiento con granzima B.

La Figura 10 (paneles A-G) representa el impacto de la IL-18BP en la actividad biológica de la IL-18 humana recombinante (rhIL-18) y los productos de escisión con EK de las proteínas de fusión ilustrativas, Fc-ppEK-IL-18-AV (FUSE-442) y Fc-ppEK-IL-18mut2AV (FUSE-424). La actividad biológica definida como la EC50-SEAP para cada compuesto con y sin la adición de IL-18BP

(ensayo de competencia), se muestra en los paneles B, D y F, con la actividad biológica correspondiente definida como la EC50-SEAP mostrada en los paneles C, E y G, respectivamente.

La Figura 11 (panel A) ilustra diagramas de proteínas de fusión ilustrativas en las que el extremo C-terminal de pro-IL-18 se fusiona al extremo N-terminal del botón de una proteína IgG1 heterodimérica de botón en ojal con polipéptidos de diferentes tamaños fusionados al extremo N-terminal de la IL-18 madura. La Figura 11 (panel B) representa la actividad biológica de cada proteína de fusión mediante el uso de la línea celular indicadora de IL-18, HEK-Blue IL-18.

Las Figuras 12A, 12B(i), 12B(ii), 12C, 12D(i), 12D(ii) y 12E representan proteínas de fusión mutantes modificadas genéticamente de IL-18 humana de acuerdo con diversas modalidades de la invención.

La Figura 13 muestra el impacto del tamaño de los polipéptidos fusionados al extremo N-terminal de la IL-18 madura en la actividad biológica de una sola IL-18AV fusionada al extremo N-terminal del Fc de IgG1.

La Figura 14A-14H muestra el impacto de la sustitución del residuo de cisteína en el propéptido y los residuos de cisteína en la IL18 madura, que se fusionaron entre sí para formar el casete de variante de pro-IL-18, en la actividad biológica de cada variante mediante el uso del sistema de ensayo HEK-Blue IL18.

La Figura 15A-15B muestra el impacto del direccionamiento de pro-IL18 a la proximidad cercana de su complejo receptor (es decir, “actividad cis”).

DESCRIPCIÓN DE LA INVENCION

Todas las referencias citadas en la presente descripción se incorporan como referencia en su totalidad como si estuvieran completamente expuestas. A menos que se defina de cualquier otra manera, los términos técnicos y científicos usados en la presente descripción tienen el mismo significado que el que entiende comúnmente un experto en la técnica a la que pertenece esta invención. Singleton y otros, *Dictionary of Microbiology and Molecular Biology* 3^{ra} ed., Revisada, J. Wiley & Sons (Nueva York, NY 2006); March, *Advanced Organic Chemistry Reactions, Mechanisms and Structure* 7^{ta} ed., J. Wiley & Sons (Nueva York, NY 2013); y Sambrook y Russel, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 4^{ta} ed., Cold Spring Harbor Laboratory Press (Cold Spring Harbor, NY 2012), proporcionan a un experto en la técnica una guía general de muchos de los términos usados en la presente solicitud. Para obtener referencias sobre cómo preparar anticuerpos, ver D. Lane, *Antibodies: A Laboratory Manual* 2^{da} ed. (Cold Spring Harbor Press,

Cold Spring Harbor NY, 2013); Kohler y Milstein, (1976) Eur. J. Immunol. 6: 511; Queen y otros, Patente de Estados Unidos núm. 5,585,089; y Riechmann y otros, Nature 332: 323 (1988); la patente de Estados Unidos núm. 4,946,778; Bird, Science 242:423-42 (1988); Huston y otros, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:5879-5883 (1988); Ward y otros, Nature 334:544-54 (1989); Tomlinson I. y Holliger P. (2000) Methods Enzymol, 326, 461-479; Holliger P. (2005) Nat. Biotechnol. Sep;23(9):1126-36).

Un experto en la técnica reconocerá muchos métodos y materiales similares o equivalentes a los descritos en la presente descripción, que podrían usarse en la práctica de la presente invención. De hecho, la presente invención no se limita de ninguna manera a los métodos y materiales descritos. A los propósitos de la presente invención, los siguientes términos se definen más abajo.

Como se usa en la presente descripción, el término “aproximadamente” o “de manera aproximada”, cuando se usa en relación con una indicación numérica de referencia, significa la indicación numérica de referencia más o menos hasta el 5 % de esa indicación numérica de referencia, a menos que se disponga específicamente de cualquier otra manera en la presente descripción. Por ejemplo, el lenguaje “aproximadamente 50 %” cubre el intervalo del 45 % al 55 %. En diversas modalidades, el término “aproximadamente”, cuando se usa en relación con una indicación numérica de referencia, puede significar la indicación numérica de referencia más o menos hasta el 4 %, 3 %, 2 %, 1 %, 0.5 % o 0.25 % de esa indicación numérica de referencia, si se dispone específicamente en las reivindicaciones.

Como se usa en la presente descripción, el término “región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina” se usa indistintamente con el término “región Fc” y se entiende que significa la porción carboxilo terminal de una región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina, o un análogo o porción de esta capaz de unirse a un receptor Fc. Cada región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina comprende cuatro o cinco dominios. Los dominios se nombran secuencialmente de la siguiente manera: CH1-bisagra-CH2-CH3(-CH4). CH4 está presente en la IgM, que no tiene región bisagra. La región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina adecuada para la invención comprende preferentemente una región bisagra de inmunoglobulina, y preferentemente incluye además un dominio CH3. La región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina comprende con la máxima preferencia una región bisagra de inmunoglobulina, un dominio CH2 y un dominio CH3.

Como se usa en la presente descripción, se entiende que el término “región bisagra” de inmunoglobulina significa una región bisagra de inmunoglobulina completa o al menos una

porción de la región bisagra de inmunoglobulina suficiente para formar uno o más enlaces disulfuro con una segunda región bisagra de inmunoglobulina.

Como se usa en la presente descripción, se entiende que el término “vector” significa cualquier ácido nucleico que comprende una secuencia de nucleótidos competente para incorporarse en una célula huésped y recombinarse con, e integrarse, en el genoma de la célula huésped, o replicarse de manera autónoma como un episoma. Dichos vectores incluyen ácidos nucleicos lineales, plásmidos, fagémidos, cósmidos, vectores de ARN, vectores virales y similares. Los ejemplos no limitantes de un vector viral incluyen un retrovirus, un adenovirus y un virus adenoasociado.

Como se usa en la presente descripción, el término “expresión génica” o “expresión” de una proteína de fusión, se entiende que significa la transcripción de una secuencia de ADN, la traducción del transcrito de ARNm y la secreción de un producto de proteína de fusión. En algunas modalidades, el proceso de expresión incluye además o es seguido por la purificación; por ejemplo, puede usarse para la purificación la cromatografía de afinidad de proteína A u otros medios tales como la cromatografía de exclusión por tamaño.

Como se usa en la presente descripción, “proteína de fusión de IL-18” se refiere a una proteína de fusión que incluye la IL-18 de tipo salvaje o variantes de IL-18, a menos que se indique específicamente que incluye solo la IL-18 de tipo salvaje, o que incluye solo la variante de IL-18. Por lo tanto, en modalidades particulares, la “proteína de fusión de IL-18” incluye solo una cualquiera de las variantes de IL-18 como se describen en la presente descripción.

El término “enlazador” con respecto al enlazador de aminoácidos en un polipéptido, puede ser un péptido corto, tal como un dímero de dos aminoácidos, un trímero de tres aminoácidos, o un péptido seleccionado del grupo que consiste en T, PT, MPT, S, GS, GGS, GGGS (SEQ ID NO:235), y $(GGGGX_\lambda \text{ (SEQ ID NO:236)})_n$, en donde X_λ es Q, A, E o S y $n=1-5$ o un número entero mayor que 5. En algunas modalidades, el enlazador de aminoácidos tiene la secuencia de aminoácidos de $(GGGGS \text{ (SEQ ID NO:237)})_n$, donde n es un número entero entre 1 y 5, por lo tanto, un enlazador de aminoácidos de 25 aminoácidos de longitud o más corto. En algunas modalidades, el enlazador de aminoácidos es un propéptido de IL-18 o una variante de propéptido de IL-18. En algunas modalidades, el enlazador de aminoácidos es un fragmento de un propéptido de IL-18 o una variante de propéptido de IL-18; por ejemplo, de aproximadamente 30-36 aminoácidos de longitud, aproximadamente 5-10, 11-20, 21-30 o 31-40 aminoácidos de longitud.

Proteínas de fusión

Diversas modalidades proporcionan una o más proteínas de fusión, cada una que comprende (i) una IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, y (ii) una primera proteína capaz de translocarse a un retículo endoplasmático (ER) que incluye una proteína citosólica o nuclear modificada genéticamente para translocarse a un retículo endoplasmático (ER) por medio de la adición de una secuencia líder/péptido señal en el extremo N-terminal de dicha proteína modificada genéticamente, o un fragmento de dichas proteínas. Preferentemente, la proteína capaz de translocarse a un ER tiene una secuencia de aminoácidos que inicia el transporte de una proteína (por ejemplo, la IL-18 o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) a través de la membrana del retículo endoplasmático. En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además un enlazador de aminoácidos. Por ejemplo, el enlazador de aminoácidos puede ser entre (a) la proteína capaz de translocarse a un retículo endoplasmático (ER) y (b) el propéptido (o variante) o la IL-18 (o variante).

En algunas modalidades, las una o más proteínas de fusión no comprenden un propéptido de IL-18 o su variante. Un “propéptido de IL-18”, o “propéptido” o “PP” en esta invención, también puede usarse indistintamente, que describe una secuencia de aminoácidos enlazada a la IL-18 o variante de IL-18 en un precursor de IL-18 o un precursor de la variante de IL-18, y que después de la eliminación proporciona una IL-18 madura o su fragmento, o una variante de IL-18 o el fragmento de esta. Por ejemplo, un propéptido de IL-18 puede tener una secuencia de los residuos de aminoácidos 1-36 de Uniprot ID Q14116.

En algunas modalidades, las una o más proteínas de fusión incluyen además un propéptido (PP) o su variante. En la presente descripción se proporcionan ejemplos de variantes de propéptidos, lo que incluye las de la Tabla 1. Esto puede inactivar la IL-18 o la variante de IL-18, y por lo tanto un propéptido enlazado directa o indirectamente a la IL-18 o la variante de IL-18 forma una IL-18 precursora o variante de IL-18 precursora. Preferentemente, el PP o su variante está en el extremo N-terminal con relación a la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) en la proteína de fusión.

En algunas modalidades, las una o más proteínas de fusión incluyen además un sitio de escisión, que se basa preferentemente en un sustrato peptídico sensible a la escisión enzimática/por proteasa. El sitio de escisión puede colocarse dentro del PP, entre el PP o su variante (si está presente) y la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante); o puede colocarse entre la proteína capaz de translocarse a un ER y el PP (si está presente); o puede posicionarse entre la proteína capaz de translocarse a un ER y la IL-18 o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante,

especialmente en la ausencia de un PP. En algunas modalidades, cuando el PP está presente, el sitio de escisión se coloca dentro del PP. En modalidades adicionales, las una o más proteínas de fusión incluyen (i) una IL-18, un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, (ii), un propéptido (PP) o su variante, que inactiva la IL-18, y un sitio de escisión.

Los ejemplos de variantes de propéptidos incluyen un polipéptido que tiene AAEPVEDNX₁INFVAMKFDINTLYFIAEDDEN, en donde X₁ es cualquier aminoácido excepto cisteína (SEQ ID NO:238). En diversas modalidades, X₁ es alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptófano (SEQ ID NO:239). En diversas modalidades, X₁ es valina (SEQ ID NO:78). En diversas modalidades, X₁ es serina, treonina, asparagina o glutamina (SEQ ID NO:240). En diversas modalidades, X₁ es serina (SEQ ID NO:76).

En diversas modalidades, la proteína de fusión no comprende un polipéptido que consiste de la secuencia X₁-X₂-X₃-X₄ entre el (i) propéptido o variante de propéptido, y (ii) la IL-18 madura o variante de IL-18 madura, en donde X₁ es L o está ausente, X₂ es E o está ausente, X₃ es S o está ausente, y X₄ es D o está ausente, cuando X₁, X₂, X₃ y X₄ están todos presentes, la secuencia es LESD (SEQ ID NO:253).

En diversos aspectos de las proteínas de fusión, la IL-18 (o su fragmento, variante, o fragmento de su variante) se enlaza mediante un enlace polipeptídico a la primera proteína capaz de translocarse al ER. Las proteínas de fusión pueden tener una variedad de configuraciones. Preferentemente, el extremo N-terminal de la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) se enlaza mediante un enlace polipeptídico directa o indirectamente al extremo C-terminal de la primera proteína capaz de translocarse al ER.

Aún en otras modalidades, el extremo C-terminal de la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) se enlaza mediante un enlace polipeptídico directa o indirectamente al extremo N-terminal de la primera proteína capaz de translocarse al ER. Como un ejemplo no limitante, la variante de IL-18 (o IL-18, un fragmento de IL-18, un fragmento de la variante de IL-18) se fusiona al extremo N-terminal de un botón de una proteína IgG1 heterodimérica de botón en ojal con o sin un propéptido (pp).

En modalidades adicionales, cuando el extremo C-terminal de la IL-18 se enlaza al extremo N-terminal de la primera proteína capaz de translocarse a (o a través de) el ER, se fusiona a menudo una segunda proteína capaz de translocarse a través del ER al extremo N-terminal de la IL-18 para mediar el enmascaramiento. Se contempla que una proteína de fusión comprende además (iii) una

segunda proteína capaz de translocarse en/a través de un ER, o un “andamio” tal como proteínas de choque térmico (HSP) que pueden no translocarse a través del ER. En algunas modalidades, si se fusiona una HSP (proteína nuclear) o una proteína citosólica al extremo N-terminal de la IL-18 para mediar el enmascaramiento, a menudo requiere un péptido señal fusionado al extremo N-terminal del “andamio” para mediar el transporte al ER; y, si el andamio se fusiona al extremo C-terminal de la IL-18 para servir para estabilizar el complejo, entonces se fusiona a menudo una segunda proteína capaz de translocarse a través del ER al extremo N-terminal de la IL-18 para mediar el enmascaramiento. Por lo tanto, en algunas modalidades, la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) está en el extremo C-terminal de la proteína de fusión; en algunas modalidades, el extremo N-terminal de la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) está en el extremo C-terminal con relación a la primera proteína capaz de translocarse al RE, y el extremo C-terminal de la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) está en el extremo N-terminal con relación a la segunda proteína capaz de translocarse al ER. La “primera” o “segunda” proteína capaz de translocarse en un ER se usa como una referencia relativa.

Una o más secuencias de aminoácidos ilustrativas de cada componente de la proteína de fusión se muestran en las Tablas 1 y 4.

Algunas modalidades disponen que la primera proteína/polipéptido capaz de translocarse a un ER comprende una región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina. En algunas modalidades, la región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina comprende un dominio de región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina seleccionado del grupo que consiste en un dominio CH2, un dominio CH3, y un dominio CH4, o una de sus combinaciones. En algunas modalidades, en donde la región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina comprende un dominio CH2 y un dominio CH3. En algunas modalidades, la región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina carece de al menos un dominio CH1. En algunas modalidades, la región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina es una región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina humana. En algunas modalidades, la región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina es una región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina presente en la misma especie que la IL-18. En otras modalidades, la región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina es una región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina presente en la misma especie que un organismo con el que se transforma o transfecta una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión o un precursor de la proteína de fusión. Modalidades

adicionales disponen que la proteína de fusión carece de un dominio variable de inmunoglobulina (V_H).

En diversas modalidades, la IL-18 (o su fragmento, variante, o fragmento de su variante) es idéntica (en secuencia) a la de un origen humano, y la región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina comprende una región bisagra, y un dominio CH2 o un dominio CH3, y con mayor preferencia comprende una región bisagra y tanto un dominio CH2 como un dominio CH3. En diversas modalidades, la IL-18 (o su fragmento, variante, o fragmento de su variante) es al menos 95 %, 90 %, o 85 % idéntica (en secuencia) a la de un origen humano, pero con sustituciones de aminoácidos u otras modificaciones que reducen la afinidad de la IL-18 (o su fragmento, variante, o fragmento de su variante) por la IL-18BP. Se contempla que las regiones constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina adecuadas para la invención pueden derivarse de inmunoglobulinas que pertenecen a cualquiera de las cinco clases de inmunoglobulinas denominadas en la técnica IgA ($Ig\alpha$), IgD ($Ig\delta$), IgE ($Ig\epsilon$), IgG ($Ig\gamma$) e IgM ($Ig\mu$). Sin embargo, se prefieren regiones constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina de la clase IgG. Además, las regiones constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina pueden derivarse de cualquiera de las subclases de anticuerpos IgG denominadas en la técnica como IgG1, IgG2, IgG3 e IgG4. Los dominios de la región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina tienen una homología cruzada entre las clases de inmunoglobulinas. Por ejemplo, el dominio CH2 de IgG es homólogo al dominio CH2 de IgA e IgD, y al dominio CH3 de IgM e IgE. Las regiones constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina preferidas incluyen dominios de proteínas correspondientes a una región CH2 y una región CH3 de IgG, o porciones funcionales o derivados de estas. Una descripción adicional de las regiones constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina se analiza en detalle la patente de Estados Unidos núm. 5,541,087, y la patente de Estados Unidos núm. 5,726,044, que se incorporan como referencia en la presente descripción.

En múltiples modalidades, la proteína/polipéptido que se fusionará con la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) es un dímero de dos regiones/cadenas constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina, opcionalmente reticuladas mediante un par de enlaces disulfuro entre cisteínas en regiones bisagra adyacentes. En algunas modalidades, una región bisagra puede tener un dominio de bisagra superior, un dominio de bisagra central, y un dominio de bisagra inferior. En algunas modalidades, una porción superior del dominio de bisagra puede incluir o eliminar la cisteína que se conoce que forma un enlace disulfuro con la cadena ligera o un Fab, lo que da como resultado secuencias tales como EPKSC (SEQ ID NO:241) o EPKSS (SEQ

ID NO:242) o EPKSA (SEQ ID NO:243). Por ejemplo, las proteínas de fusión que incluyen una proteína que se transloca al ER basada en IgG1, excepto FUSE-501, FUSE-503, y FUSE-509, pueden tener eliminada la cisteína de la región bisagra, por ejemplo, EPKSS (SEQ ID NO:242) en la proteína que se transloca al ER basada en IgG1, excepto por FUSE-507 (FUSE-507 tiene EPKSA (SEQ ID NO:243) en la región bisagra). Una región bisagra también puede contener un dominio de bisagra central, tal como que comprende una secuencia CPPCP (SEQ ID NO:244) o una variante donde se reemplaza la cisteína. Una región bisagra puede incluir además un dominio de bisagra inferior, tal como que comprende una secuencia APELLGGP (SEQ ID NO:245) o APEAAGGP (SEQ ID NO:246). En otro ejemplo, FUSE-509 tiene una proteína que se transloca al ER basada en IgG4, mediante el uso de una región bisagra como se representa en Chiu y otros, *Antibodies* 2019, 8(4), 55, 2019. Si bien se prefieren constructos que incluyen regiones bisagra de inmunoglobulinas, como se representa en los dibujos, la invención contempla puede elegirse según se desee la reticulación en otras posiciones. Además, en algunos casos, dos o más monómeros pueden asociarse de manera no covalente para producir dímeros o multímeros. En diversos aspectos en donde la proteína/polipéptido es un dímero de dos regiones/cadenas constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina, la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) se enlaza a una, y solo una, de las dos (o más) regiones/cadenas constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina. En el caso de una IgG-Fc de tipo salvaje que forma un homodímero, en diversos casos, se coloca una IL-18 en el extremo C-terminal de cada monómero del Fc, de esta manera tienen dos IL-18 colocadas en el extremo C-terminal del Fc. En algunos casos, puede formarse un heterodímero (por ejemplo, en la etapa de purificación) cuando un Fc de tipo salvaje fusionado a una IL-18 se mezcla con otro Fc de tipo salvaje no fusionado a una IL-18. En otros aspectos, una IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) se enlaza a cada una de las dos (o más) regiones/cadenas constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina en la proteína de fusión.

En algunas modalidades, dos brazos (o cadenas) de regiones constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, polipéptidos Fc) pueden heterodimerizarse mediante la creación de mutaciones de “botones en ojales” (KiH) en el dominio CH3. Esta característica estructural en los brazos de polipéptidos permite el ensamblaje de dos medio anticuerpos (por ejemplo, heterodímero Fc; y dominios VH-CH y VL-CL). Por ejemplo, un heteromultímero (lo que incluye un heterodímero) puede comprender un primer polipéptido y un segundo polipéptido que comprenden cada uno un dominio CH3, en donde los polipéptidos se unen en una interfaz modificada

genéticamente dentro del dominio CH3, y el primer polipéptido contiene una protuberancia modificada genéticamente (“botón”) en la interfaz con al menos un residuo de contacto reemplazado con un residuo importado que tiene un volumen de cadena lateral mayor que el residuo original, y el segundo polipéptido contiene una cavidad modificada genéticamente (“ojal”) en la interfaz con al menos un residuo de contacto reemplazado con un residuo importado que tiene un volumen de cadena lateral más pequeño que el residuo original. En algunas modalidades, la interfaz modificada genéticamente de un heteromultímero incluye al menos dos pares de mutantes de protuberancia en cavidad. Los volúmenes y las áreas de superficie accesibles de cada aminoácido se describen en A. A. Zamyatnin, *Prog. Biophys. Mol. Biol.* 24: 107-123, 1972 y C. Chothia, *J. Mol. Biol.* 105: 1-14, 1975. Por ejemplo, los residuos importados para la formación de una protuberancia pueden ser arginina (R), fenilalanina (F), tirosina (Y) y triptófano (W); y preferentemente el residuo original para la formación de la protuberancia tiene un volumen de cadena lateral pequeño, tal como alanina, asparagina, ácido aspártico, glicina, serina, treonina o valina. Como otro ejemplo, los residuos importados para la formación de una cavidad pueden ser alanina (A), serina (S), treonina (T) y valina (V); y preferentemente el residuo original para la formación de la cavidad tiene un volumen de cadena lateral grande, tal como tirosina, arginina, fenilalanina o triptófano. Por ejemplo, una mutación T366W en el dominio CH3 para la cadena con protuberancia/“botón”, y una mutación T366S/L368A/Y407V en el dominio CH3 para la cadena con cavidad/“ojal”. Adicionalmente, la configuración KiH puede acoplar mutaciones adicionales para permitir enlaces disulfuro S-S entre las dos cadenas. En diversos aspectos en donde la proteína/polipéptido es un heterodímero de una configuración KiH, la IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante) se enlaza a una, y solo una, de las dos (o más) regiones/cadenas constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina (es decir, botón u ojal).

En algunas modalidades, los dos o más brazos (o cadenas) de regiones constantes de la cadena pesada de inmunoglobulina (por ejemplo, polipéptidos Fc) pueden contener otro diseño de complementariedad estérica simétrica a asimétrica (por ejemplo, HA-TF, ZW1), una interacción de intercambio carga a carga (DD-KK), un intercambio carga a complementariedad estérica más interacción electrostática adicional de largo alcance (por ejemplo, EW-RVT), o un diseño de intercambio de hebras de isotipo (por ejemplo, dominio modificado genéticamente por intercambio de cadenas (SEED)), o Xmab, 7.8.60, orientación por interacción electrostática, A107, o Duocuerpo, para formar heterodímeros/heteromultímeros. Una descripción adicional de estas configuraciones y mutaciones/residuos ilustrativos se observa en *Front Immunol.* 2016; 7: 394.

En modalidades adicionales, las proteínas adecuadas capaces de translocarse al ER o un fragmento de estas de la proteína de fusión es una proteína globular, una proteína inmunoglobular, o un fragmento de estas. En diversas modalidades, las proteínas adecuadas capaces de translocarse al ER o un fragmento de estas de la proteína de fusión es un polipéptido o proteína cortos modificados genéticamente con un péptido señal para translocarse al ER. Por ejemplo, el polipéptido o proteína cortos es de aproximadamente 2 kDa o no mayor de 250 kDa. Como ejemplos adicionales, el polipéptido o proteína cortos es de aproximadamente 2-5 kDa, aproximadamente 6-10kDa, aproximadamente 11-20 kDa, aproximadamente 21-30 kDa, aproximadamente 31-40 kDa, aproximadamente 41-50 kDa, aproximadamente 51-75 kDa, aproximadamente 76-100 kDa, aproximadamente 101-125 kDa, aproximadamente 126-150 kDa, aproximadamente 151-175 kDa, aproximadamente 176-200 kDa, aproximadamente 201-225 kDa, o aproximadamente 256-250 kDa.

En modalidades adicionales, las proteínas adecuadas capaces de translocarse en un ER pueden ser una proteína globular, albúmina sérica humana (HSA), beta2microglobulina, transferrina, región de fragmento de unión a antígeno (región Fab), anticuerpo VHH, fragmento variable de cadena simple (scFv), anticalina, proteína de repetición de anquirinas diseñada (DARPin), un dominio de unión de estas, y un fragmento de estas. Las proteínas adecuadas adicionales capaces de translocarse en un ER pueden incluir la proteínas transmembrana de tipo I o un fragmento de estas, o proteínas transmembrana de tipo II o un fragmento de estas.

En diversas modalidades, la proteína de fusión que comprende el polipéptido o proteína cortos y la IL-18 o variante de IL-18, o fragmentos de estas, comprende además una segunda proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta. La segunda proteína capaz de translocarse al ER o un fragmento de esta puede ser un dominio Fc o HSA, beta2microglobulina, transferrina, región de fragmento de unión a antígeno (región Fab), anticuerpo VHH, fragmento variable de cadena simple (scFv), anticalina, proteína de repetición de anquirinas diseñada (DARPin), un dominio de unión de estas, y un fragmento de estas, o proteínas transmembrana de tipo I o un fragmento de estas, o proteínas transmembrana de tipo II o un fragmento de estas, como se describe en la presente descripción. Las Figuras 8A y 11A (las primeras tres de izquierda a derecha) son ejemplos no limitantes de dichas proteínas de fusión.

En aún otras modalidades, la proteína de fusión comprende además una proteína que no puede translocarse naturalmente al ER tal como proteínas nucleares o citosólicas fusionadas al extremo N-terminal de la IL-18. Para dichas proteínas, un péptido señal (que puede denominarse una

secuencia líder), tal como la secuencia líder de Ig-kappa (por ejemplo, METDTLLLWVLLLWVPGSTG (SEQ ID NO:247)) en FUSE-499, o uno o más otros péptidos señal, lo que incluye, pero no se limita a, los derivados de albúmina humana y azurocidina humana, ver Kober y otros, *Biotechnol Bioeng.* Abril de 2013;110(4):1164-73 se fusiona al extremo N-terminal de la proteína que no se transloca al ER. Por ejemplo, el péptido señal puede estar en el extremo N-terminal del propéptido o de la IL-18 (o su fragmento, variante, o una variante de su fragmento). Un ejemplo adicional de una proteína capaz de translocarse en/al/a través del ER puede ser una proteína modificada genéticamente con un péptido señal, por ejemplo, en el extremo N-terminal. A modo de ejemplo, Hsp70 es una proteína nuclear, pero puede modificarse genéticamente para ser una proteína que se transloca al ER cuando se fusiona o se enlaza con un péptido señal en el extremo N-terminal de Hsp70. En diversas modalidades, la adición de un péptido señal N-terminal, tal como la secuencia líder de Ig-kappa, está en lugar de un Fc, proteína globular, o HSS que de cualquier otra manera estaría presente en una proteína de fusión descrita en la presente descripción.

En algunas modalidades, la proteína de fusión (por ejemplo, una IL-18 enmascarada) comprende además un fragmento de direccionamiento al tumor, por ejemplo, un fragmento que se dirige a las proteínas de la superficie celular, lo que incluye, pero no se limita a, un antígeno asociado al tumor (TAA). Por ejemplo, FUSE-517 como se muestra en la Figura 9G, es una proteína de fusión de IL-18 enmascarada que comprende además un fragmento de anticuerpo anti-EGFR, por ejemplo, Fab de cetuximab. Se prevé que uno o más fragmentos de direccionamiento a antígeno (preferentemente dirigidos a antígenos tumorales) anticuerpos conocidos son compatibles con el sistema de proteínas de fusión descrito en la presente descripción.

En algunas modalidades, la proteína de fusión (por ejemplo, una IL-18 enmascarada) comprende un fragmento de direccionamiento a receptores de activación, por ejemplo, un fragmento que se dirige a receptores de activación en la superficie celular, lo que incluye, pero no se limita, CD16 en la superficie de células asesinas naturales. Los receptores de activación incluyen receptores asociados a motivos de activación basados en tirosina del inmunorreceptor (ITAM), tales como CD16 y NKp46. Los receptores de activación incluyen además aquellos que participan en la activación espontánea de células NK, tales como NKp46 (CD335), NKp30 (CD337), NKp44 (CD336), NKG2D (CD314), DNAM-1 (CD226), 2B4 (CD244), LFA-1 (CD11a-CD18) y CD2. En algunas modalidades, la proteína de fusión (por ejemplo, una IL-18 enmascarada) comprende tanto un fragmento de direccionamiento a receptores de activación como un fragmento de

direccionamiento al tumor. Los ejemplos de fragmentos anti-CD16 incluyen, pero no se limitan a, dominios CH2 de IgG1, dominio CH2 de IgG4. En algunas modalidades, la proteína de fusión (por ejemplo, una IL-18 enmascarada) comprende un fragmento de polipéptido que se dirige a un punto de control inmunitario, por ejemplo, un fragmento que se dirige a un punto de control inmunitario expresado en un linfocito T. Por ejemplo, FUSE-694 como se muestra en la Figura 4, es una proteína de fusión de IL-18 enmascarada que comprende además un fragmento anti-PD1. Los puntos de control inmunitario de ejemplo incluyen, pero no se limitan a, PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG-3. Se prevé que uno o más fragmentos de anticuerpos conocidos dirigidos a puntos de control inmunitario son compatibles con el sistema de proteínas de fusión descrito en la presente descripción. Los ejemplos de fragmentos anti-PD1 incluyen fragmentos (por ejemplo, Fab, Fv) de pembrolizumab, nivolumab, pidilizumab, AMP-514, spartalizumab, cemiplimab, AK105, BCD-100, BI 754091, JS001, LZM009, MGA012, Sym021, TSR-042, MGD013, AK104, XmAb20717, tislelizumab o PF-06801591.

En algunas modalidades, la proteína de fusión (por ejemplo, una IL-18 enmascarada) comprende un polipéptido de direccionamiento, en donde el polipéptido de direccionamiento se dirige a una proteína en la misma superficie que el RC de la IL-18. Los ejemplos de dichas proteínas incluyen, pero no se limitan a, CD16, $\gamma 9$ TCR, $\delta 2$ TCR o $\delta 1$ TCR, NKp46, CD137, CD40 o NKG2D. En algunas modalidades, la proteína de fusión (por ejemplo, una IL-18 enmascarada) comprende un polipéptido de direccionamiento, en donde el polipéptido de direccionamiento se dirige a una proteína en una célula que no contiene un RC de la IL-18. En estas modalidades, la proteína de fusión de IL-18 deberá suministrarse cerca del complejo IL-18R para que un efecto cis o de densidad dé como resultado la interacción entre la proteína de fusión de IL-18 y el complejo IL-18R. Por ejemplo, la proteína de fusión de IL-18 dirigida a TAA podría interactuar con el complejo IL-18R en los linfocitos T si (a) la proteína de fusión unió linfocitos T con linfocitos TAA+ o (b) la proteína de fusión se combinó con otra proteína que unió linfocitos T con linfocitos TAA+ o (c) la proteína de fusión se unió a un linfocito TAA+ que interactuó naturalmente con el linfocito T a través de un medio secundario (por ejemplo, interacción TCR/MHC). En otros ejemplos, la proteína de fusión podría suministrarse a fibroblastos u otras células accesorias en el microambiente tumoral y liberarse por proteasas de manera que pueda actuar sobre linfocitos T o células NK IL-18R+ a una distancia.

Polipéptidos de direccionamiento ilustrativos incluyen los observados en la Tabla 5 o fragmentos de estos. De los enumerados como anticuerpos de unión a antígeno, sus regiones VHH, Fab, o

fragmentos variables de cadena simple (scFv) pueden usarse como el sitio de unión a antígeno de los anticuerpos multiespecíficos descritos en la presente descripción.

En algunas modalidades, se usa la enterocinasa para la escisión específica de sitio de proteínas de fusión recombinantes que contienen un sitio de reconocimiento de enterocinasa accesible. Por ejemplo, la enterocinasa puede escindir específicamente después del extremo C-terminal del residuo de lisina en su sitio de escisión, Asp-Asp-Asp-Asp-Lys (SEQ ID NO:87). Por lo tanto, el fragmento producido a partir de esta reacción de escisión no hereda ningún residuo de la secuencia de reconocimiento DDDDK (SEQ ID NO:87). Adicionalmente, DDDDK (SEQ ID NO:87) es una parte de la etiqueta FLAG octapeptídica (DYKDDDDK (SEQ ID NO:248)), que puede utilizarse como una etiqueta de fusión para el reconocimiento por anticuerpo, y para la detección de proteína de fusión con análisis de inmunoelectrotransferencia, así como también para la purificación de la proteína de fusión mediante cromatografía de afinidad anti-FLAG.

Preferentemente, un sitio de escisión puede basarse en sustratos peptídicos sensibles a otras enzimas, especialmente proteasas altamente expresadas en el microambiente tumoral, tales como granzima B, granzima A, granzima M, granzima K, metaloproteínasa de matriz (MMP) 1/2/9/14 u otras MMP. Cabe destacar que las granzimas generalmente solo están reguladas positivamente en los tumores inflamados. Por ejemplo, una secuencia sustrato para la granzima B puede ser Ile-Glu-Xaa-Asp↓Xaa-Gly (SEQ ID NO:249) con la escisión en el enlace peptídico Asp↓Xaa. Alternativamente, una secuencia sustrato para la granzima B también puede ser Ile-Glu-Xaa-Asp↓, con la escisión en el extremo C-terminal de Asp, y Xaa puede ser Gln (SEQ ID NO:88) u otro aminoácido.

Varias células inmunitarias pueden liberar granzimas, tales como linfocitos T, células NK, neutrófilos y mastocitos. En diversas modalidades, una proteína de fusión que comprende (a) un fragmento de polipéptido que se dirige a un punto de control inmunitario expresado en una célula inmunitaria y/o un fragmento de polipéptido que se dirige a un receptor de activación en una célula NK, y (b) un fragmento de direccionamiento al tumor, es efectiva para llevar la célula inmunitaria (por ejemplo, linfocito T, célula NK) al tumor, que puede dar como resultado la liberación de granzimas que liberan la IL-18. Por ejemplo, una proteína de fusión de IL-18 que comprende un fragmento de polipéptido que se dirige a una proteína de puntos de control inmunitario puede revertir el agotamiento de células NK y/o T que luego son capaces de liberar más granzimas.

En modalidades adicionales, la proteína de fusión comprende un sitio de escisión reconocido por una serina proteasa, una cisteína proteasa, una aspartato proteasa, una treonina proteasa, una ácido

glutámico proteasa, una metaloproteínasa, una gelatinasa, o una péptido asparagina liasa. En algunas modalidades, el sitio de escisión por proteasa es reconocido por una catepsina B, una catepsina C, una catepsina D, una catepsina E, una catepsina K, una catepsina L, una calicreína, una hK1, una hK10, una hK15, una plasmina, una colagenasa, una colagenasa de tipo IV, un estromelina, un Factor Xa, una proteasa similar a la quimotripsina, una proteasa similar a la tripsina, una proteasa similar a la elastasa, una proteasa similar a la subtilisina, una actinidaína, una bromelina, una calpaína, una caspasa, una caspasa-3, un Mir 1-CP, un papaína, una proteasa del HIV-1, una proteasa del HSV, una proteasa del CMV, una quimosina, una renina, una pepsina, una matriptasa, un legumaína, una plasmepsina, una nepentesina, una metaloexopeptidasa, una metaloendopeptidasa, una metaloproteasa de matriz (MMP), una MMP1, una MMP2, una MMP3, una MMP8, una MMP9, una MMP10, una MMP11, una MMP12, una MMP13, una MMP14, una ADAM10, una ADAM17, una ADAM12, un activador del plasminógeno urocinasa (uPA), una enterocinasa, un objetivo específico de la próstata (PSA, hK3), una enzima convertidora de la interleucina-1 β , una trombina, una FAP (FAP- α), una dipeptidil peptidasa, o dipeptidil peptidasa IV (DPPIV/CD26), una serina proteasa transmembrana de tipo II (TTSP), una elastasa de neutrófilos, una catepsina G, una proteinasa 3, una serina proteasa de neutrófilos 4, una quimasa de mastocitos, una triptasa de mastocitos, una dipeptidil peptidasa, y una dipeptidil peptidasa IV (DPPIV/CD26). Ejemplos no limitantes de sitios de escisión se incluyen en la Tabla 1. Como un ejemplo particular, puede usarse IEQD (SEQ ID NO:88).

Se contempla que una variante, fragmento, o un fragmento de una variante de la IL-18 es adecuada, y en algunas modalidades preferida, para la composición de la proteína de fusión. Por ejemplo, una variante de IL-18 madura puede tener una, dos, tres, cuatro, cinco, o más sustituciones de aminoácidos en comparación con la IL-18 madura de tipo salvaje. Por ejemplo, una o más cisteínas en la IL-18 o su propéptido se reemplazan con un aminoácido natural o no natural, tal como de Cys a Ser, Ala o Val, para reducir la agregación de la molécula en la proteína de fusión. Ejemplos adicionales incluyen cisteína a treonina, asparagina o glutamina; cisteína a alanina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptófano; cisteína a fenilalanina, alanina, ácido aspártico o asparagina; o cisteína a treonina, glutamina, ácido aspártico, fenilalanina, isoleucina o histidina.

Una variante de IL-18 puede tener una identidad de secuencia del 95 %, 90 %, 85 %, 83 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 % o al menos 60 % con la IL-18 de tipo salvaje. En algunas modalidades, una variante de IL-18 puede tener al menos 60 % y a lo máximo 83 % de identidad de secuencia con la

IL-18 de tipo salvaje. En algunas modalidades, la variante de IL-18 en la proteína de fusión se libera como un fragmento funcional de aproximadamente 15 kDa (por ejemplo, en los geles de electroforesis según lo evaluado) cuando se escinde en un sitio de escisión de la proteína de fusión. (Se prevé que la proteína liberada puede ser IL-18 madura que funcionaría normalmente a 18 kDa, pero puede aparecer como aproximadamente 15 kDa debido a la escalera que se usa o al porcentaje específico de poliacrilamida en un gel). Un fragmento de IL-18 puede tener una identidad de secuencia (y/o longitud) del 95 %, 90 %, 85 %, 83 %, 80 %, 75 %, 70 %, 65 %, o al menos 60 % con la IL-18 de tipo salvaje. En algunas modalidades, un fragmento de IL-18 producido por la proteína de fusión descrita en la presente descripción, especialmente después de la escisión por proteasa de la proteína de fusión, es menos del 85 % (por ejemplo, aproximadamente 83 %, aproximadamente 83 %-80 %, aproximadamente 80 %-75 %, aproximadamente 75 %-70 %, o aproximadamente 70 %-65 %) en tamaño en comparación con la IL-18 madura natural/de tipo salvaje; por ejemplo, un fragmento de IL-18 de aproximadamente 15 kDa, que tiene preferentemente una afinidad de unión comparable para la IL-18Ra/b que la IL-18 madura de tipo salvaje, se fusiona a un propéptido (o variante de PP) y una proteína de translocación al ER (con o sin mutaciones), y la proteína de fusión incluye además un sitio de escisión por proteasa, de manera que, tras la escisión por la proteasa, se libera un pequeño fragmento de IL-18 (por ejemplo, de aproximadamente 15 kDa). Preferentemente, este pequeño fragmento de IL-18 mantiene la afinidad de unión natural por IL-18Ra/b y una afinidad de unión igual o menor con relación a IL-18Ra/b por la IL-18BP. Preferentemente, una variante, fragmento, o un fragmento de una variante de la IL-18 es capaz de unirse al IL-18R y formar un complejo, para activar programas proinflamatorios y/o la vía NF- κ B. En algunas modalidades, la variante, fragmento, o un fragmento de una variante de la IL-18 es capaz de tener una mayor afinidad de unión (por ejemplo, 150 %, 140 %, 130 %, 120 %, 110 %, o al menos 100 % con relación a la IL-18 de tipo salvaje) y/o de inducir la actividad biológica de al menos 150 %, 140 %, 130 %, 120 %, 110 %, 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, o 10 %, en comparación con la IL-18 de tipo salvaje. En algunas modalidades, la variante, fragmento, o un fragmento de una variante de la IL-18 es capaz de tener una mayor afinidad de unión al 120 %, 110 %, o al menos 100 % con relación a la IL-18 de tipo salvaje, y/o de inducir la actividad biológica del 120 %, 110 %, 100 %, 90 %, 80 %, 70 %, 60 %, 50 %, 40 %, 30 %, 20 %, o el 10 %, en comparación con la IL-18 de tipo salvaje. En modalidades adicionales, una variante, fragmento, o un fragmento de una variante de la IL-18 tiene

una unión disminuida a la proteína de unión a la IL-18 (IL-18BP), en comparación con una IL-18 de tipo salvaje

En algunas modalidades, la IL-18 o su fragmento o variante escindida de la proteína de fusión tiene al menos un aumento de 1,000, 2,000, 3,000, 5,000, 10,000, 30,000, 50,000, 70,000, 80,000, 90,000, o 100,000 veces en la actividad biológica (por ejemplo, unión con IL-18R para formar el complejo IL-18/IL-18R α/β e inducir la señalización aguas abajo), en comparación con una forma no escindida en la proteína de fusión especialmente con propéptido. En modalidades adicionales, la IL-18 o su fragmento o variante escindida de la proteína de fusión tiene una actividad biológica comparable, o dentro de aproximadamente 10, 20, 30, 40, o 50 veces de diferencia, en la actividad biológica, en comparación con la IL-18 madura humana recombinante.

En algunas modalidades, la IL-18 o su fragmento o variante escindida de la proteína de fusión tiene una afinidad de unión a su complejo IL-18R con una constante de disociación de equilibrio (KD) de aproximadamente 18 nM, (por ejemplo, 18 nM $\pm$ 0.3 nM, 18 nM $\pm$ 0.5 nM, 18 nM $\pm$ 1.0 nM). En algunas modalidades, la IL-18 o su fragmento o variante escindida de la proteína de fusión tiene una afinidad de unión a su complejo IL-18R que es aproximadamente la misma, o al menos 100 %, 95 %, o 90 %, en comparación con la de la IL-18 de tipo salvaje. En algunas modalidades, la IL-18 o su fragmento o variante escindida de la proteína de fusión tiene una afinidad de unión a su complejo IL-18R que es mayor que la de la IL-18 de tipo salvaje, por ejemplo, una afinidad de unión que es al menos 105 %, 110 % en comparación con la de la IL-18 de tipo salvaje, o que tiene un valor de KD al menos 10 % o 20 % menor que la de la IL-18 de tipo salvaje. Preferentemente, la IL-18 o su fragmento o variante escindida de la proteína de fusión tiene una afinidad de unión reducida por la IL-18BP, en comparación con la de la IL-18 de tipo salvaje. Por ejemplo, en algunos casos, la IL-18 o su fragmento o variante escindida de la proteína de fusión tiene una KD con IL-18BP de 18 nM o mayor, de manera que tiene una afinidad de unión menor a la IL-18BP que al IL-18R. En algunos casos, la IL-18 o su fragmento o variante escindida de la proteína de fusión tiene una KD con IL-18BP de 18 nM o mayor, mientras que la IL-18 de tipo salvaje tiene una KD con IL-18BP de aproximadamente 0.4 nM. También se prevé que la KD puede variar en dependencia del instrumento y la configuración del protocolo.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende un primer polipéptido o proteína capaz de translocarse a un retículo endoplasmático (ER) o un fragmento de estos; y una interleucina 18 (IL-18), un fragmento de IL-18, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, en donde la IL-18, el fragmento de IL-18, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18

está en el extremo C-terminal de la proteína de fusión con relación al primer polipéptido o proteína capaz de translocarse al ER. En diversas modalidades, el primer polipéptido no es el propéptido de IL-18 de tipo salvaje. En diversas modalidades, la proteína capaz de translocarse a un retículo endoplasmático (ER) o un fragmento de esta, no es el propéptido de IL-18 de tipo salvaje. Además de estas características, en la presente descripción se analizan características adicionales de la proteína de fusión.

En algunas modalidades, la proteína de fusión comprende una variante de IL-18. En diversas modalidades, la variante de IL-18 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende o que consiste de las posiciones de aminoácidos 37-193 de la SEQ ID NO:250 con una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96 y M149 de MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQG NRPLFEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKVEKISTLSVENKIISFKEMNP PDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDNKMQFESSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNED (SEQ ID NO:250). En diversas modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos es una sustitución de aminoácidos. En otras modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son dos sustituciones de aminoácidos. En otras modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son tres sustituciones de aminoácidos. En otras modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son cuatro sustituciones de aminoácidos. En otras modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son cinco sustituciones de aminoácidos. En diversas modalidades, la variante de IL-18 comprende no más de cinco sustituciones de aminoácidos, con la excepción de la sustitución de cisteínas.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende o que consiste de las posiciones de aminoácidos 37-193 de la SEQ ID NO:251 con una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96 y M149 de MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQG NRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNP PDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDNKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNED (SEQ ID NO:251).

En diversas modalidades, la variante de IL-18 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende o que consiste de las posiciones de aminoácidos 37-193 de la SEQ ID NO:251 con una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones C74, C104, C112 y C164, y una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96 y M149, de la SEQ ID

NO:251. En diversas modalidades, las sustituciones de aminoácidos en una o más de C74, C104, C112 y C164 se sustituyen cada una independientemente por valina, alanina o serina. En diversas modalidades, las sustituciones de aminoácidos en una o más de C74, C104, C112 y C164 se sustituyen cada una por alanina. En diversas modalidades, las sustituciones de aminoácidos en una o más de C74, C104, C112 y C164 se sustituyen cada una por serina.

En diversas modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son una o más de: E42K, E42R, E42A, E42H o E42Q; M87K o M87H; K89G, K89A o K89E; M96L o M96I; o M149V o M149I. En diversas modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son E42K, E42R, E42A, E42H o E42Q; M87K o M87H; K89G, K89A o K89E; M96L o M96I; y M149V o M149I.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende una variante de IL-18 seleccionada de la Tabla 1. En diversas modalidades, la proteína de fusión que comprende la variante de IL-18 seleccionada de la Tabla 1, comprende además un propéptido que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la columna de Propéptido en la Tabla 1, y opcionalmente de la misma hilera que la variante de IL-18. En diversas modalidades, la proteína de fusión que comprende la variante de IL-18 seleccionada de la Tabla 1 y el propéptido seleccionado de la Tabla 1, comprende además un péptido de escisión seleccionado de la Tabla 1, y opcionalmente de la misma hilera que la variante de IL-18 y el propéptido. Como un ejemplo particular, puede usarse IEQD (SEQ ID NO:88).

En diversas modalidades, la variante de IL-18 es una variante de IL-18 descrita en la patente de Estados Unidos núm. 7,524,488, publicación de patente de Estados Unidos núm. 2019/0070262, publicación de patente de Estados Unidos núm. 2021/0015891, o la publicación de PCT núm. WO 2022/038417, cuyas variantes de IL-18 y secuencias de cada una de estas patentes o publicaciones se incorporan en la presente descripción como referencia como si estuvieran completamente expuestas.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además un polipéptido de direccionamiento. En algunas modalidades, el polipéptido de direccionamiento se dirige a una proteína en una superficie celular, en donde la superficie celular tiene también un RC de IL-18 o la célula es capaz de expresar el RC de IL-18. En diversas modalidades, la proteína de fusión se une a una célula que tiene un RC de IL-18 o capaz de expresar el RC de IL-18 tras la activación de la célula, y activa la señal del RC de IL-18.

En otras modalidades, el polipéptido de direccionamiento se dirige a una proteína en una superficie celular que no tiene un RC de IL-18, o la célula no es capaz de expresar el RC de IL-18. La célula

que no tiene el RC de IL-18 en su superficie o que no es capaz de expresar el RC de IL-18, está cerca de una célula que expresa el RC de IL-18 o es capaz de expresar el RC de IL-18. En otros casos, la proteína de fusión puede llevar la célula que no tiene el RC de IL-18 en su superficie o que no es capaz de expresar el RC de IL-18, cerca de una célula que expresa el RC de IL-18 o es capaz de expresar el RC de IL-18.

En diversas modalidades, el polipéptido de direccionamiento comprende un dominio de unión a antígeno asociado a un tumor.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además un dominio de unión para una proteína expresada en células inmunitarias. En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además un dominio de unión para una proteína expresada en células inmunitarias que expresan el complejo del receptor de IL-18 o en células inmunitarias que, tras la activación, expresan el complejo del receptor de IL-18.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además un anticuerpo o fragmento de anticuerpo, y la proteína de fusión se une a una célula tumoral, o a una célula inmunitaria o célula estromal en un tejido tumoral. Los ejemplos de fragmentos de anticuerpos incluyen fragmento Fc, fragmento Fab, fragmento Fv, así como también otros analizados en la presente descripción.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además un dominio de enmascaramiento. En estas modalidades, una IL-18 madura o variante de IL-18 madura puede liberarse de un dominio de enmascaramiento por una proteasa. En diversas modalidades, la proteasa es granzima, que puede liberarse de una célula inmunitaria. Los ejemplos de células inmunitarias incluyen, pero no se limitan a, una célula NK, un linfocito T, un neutrófilo o un mastocito. En diversas modalidades, la proteasa es una metaloproteasa, cuya metaloproteasa puede expresarse en un microambiente tumoral. En la presente descripción se describen ejemplos adicionales de proteasas y tipos de granzimas. En diversas modalidades, la IL-18 madura aumenta la actividad de las células NK o linfocitos T, y opcionalmente la actividad es una o más de proliferación, supervivencia y citotoxicidad.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además una molécula que extiende la semivida. Un ejemplo no limitante de una molécula que extiende la semivida es un polipéptido que extiende la semivida; por ejemplo, albúmina sérica humana (HSA) o un fragmento de unión a HSA. En diversas modalidades, la proteína de fusión tiene una actividad reducida en comparación con la IL-18 de tipo salvaje cuando no se une a una célula que tiene el RC de IL-18. En diversas

modalidades, la actividad reducida es al menos un 75 % de reducción en la actividad en comparación con la IL-18 de tipo salvaje.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende el polipéptido 1 y el polipéptido 2 seleccionados de la Tabla 1. En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende además el polipéptido 3 seleccionado de la Tabla 1. En diversas modalidades, el polipéptido 1 y el polipéptido 2, y opcionalmente el polipéptido 3, se seleccionan de la misma hilera de la Tabla 1.

En diversas modalidades, la proteína de fusión comprende el polipéptido 1 seleccionado de la Tabla 1, en donde el polipéptido 1 comprende HSA.

En diversas modalidades, la proteína de fusión no comprende una variante de IL-18 descrita en la patente de Estados Unidos 7,524,488, la publicación de patente de Estados Unidos núm. 2019/0070262, la publicación de patente de Estados Unidos núm. 2021/0015891, o la publicación de PCT núm. WO 2022/038417, cuyas variantes y secuencias de IL-18 de cada una de estas patentes o publicaciones se incorporan en la presente descripción como referencia como si estuvieran completamente expuestas.

Variantes de propéptidos

Diversas modalidades de la invención proporcionan variantes de propéptidos. En diversas modalidades, la variante de propéptido tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: AAEPVEDNX₁INFVAMKFIDNTLYFIAEDDEN, en donde X₁ es cualquier aminoácido excepto cisteína (SEQ ID NO:238). En diversas modalidades, X₁ es alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptófano (SEQ ID NO:239). En diversas modalidades, X₁ es valina (SEQ ID NO:78). En diversas modalidades, X₁ es serina, treonina, asparagina o glutamina (SEQ ID NO:240). En diversas modalidades, X₁ es serina (SEQ ID NO:76).

Variantes de la IL-18

Diversas modalidades proporcionan variantes de IL-18.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende o que consiste de las posiciones de aminoácidos 37-193 de la SEQ ID NO:250 con una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96 y M149 de MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFDQG NRPLFEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKVEKISTLSVENKIISFKEMNP PDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDNKMQFESSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNED (SEQ ID NO:250). En diversas modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos es una sustitución de aminoácidos. En otras modalidades, las una a cinco

sustituciones de aminoácidos son dos sustituciones de aminoácidos. En otras modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son tres sustituciones de aminoácidos. En otras modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son cuatro sustituciones de aminoácidos. En otras modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son cinco sustituciones de aminoácidos. En diversas modalidades, la variante de IL-18 comprende no más de cinco sustituciones de aminoácidos, con la excepción de la sustitución de cisteínas.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende o que consiste de las posiciones de aminoácidos 37-193 de la SEQ ID NO:251 con una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96 y M149 de MAAEPVEDNCINFVAMKFIDNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQG NRPLFEDMTDSDCRDNAPRTIFIISMYKDSQPRGMAVTISVKCEKISTLSCENKIISFKEMNP PDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDNKMQFESSYEGYFLACEKERDLFKLILKKEDELGDRSIM FTVQNED (SEQ ID NO:251).

En diversas modalidades, la variante de IL-18 tiene una secuencia de aminoácidos que comprende o que consiste de las posiciones de aminoácidos 37-193 de la SEQ ID NO:251 con una o más sustituciones de aminoácidos en las posiciones C74, C104, C112 y C164, y una a cinco sustituciones de aminoácidos en las posiciones E42, M87, K89, M96 y M149, de la SEQ ID NO:251. En diversas modalidades, las sustituciones de aminoácidos en una o más de C74, C104, C112 y C164 se sustituyen cada una independientemente por valina, alanina o serina.

En diversas modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son una o más de: E42K, E42R, E42A, E42H o E42Q; M87K o M87H; K89G, K89A o K89E; M96L o M96I; o M149V o M149I. En diversas modalidades, las una a cinco sustituciones de aminoácidos son E42K, E42R, E42A, E42H o E42Q; M87K o M87H; K89G, K89A o K89E; M96L o M96I; y M149V o M149I.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 se selecciona de la columna “Variante de IL18 madura” en la Tabla 1.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 comprende además un propéptido de IL-18 o variante de propéptido de IL-18.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 comprende además una variante de propéptido de IL-18 que tiene la siguiente secuencia de aminoácidos: AAEPVEDNX₁INFVAMKFIDNTLYFIAEDDEN, en donde X₁ es cualquier aminoácido excepto cisteína (SEQ ID NO:238). En diversas modalidades, X₁ es alanina, valina, isoleucina, leucina, metionina, fenilalanina, tirosina o triptófano (SEQ ID NO:239). En diversas modalidades, X₁ es

valina (SEQ ID NO:78). En diversas modalidades, X_1 es serina, treonina, asparagina o glutamina (SEQ ID NO:240). En diversas modalidades, X_1 es serina (SEQ ID NO:76). En diversas modalidades, la variante de IL-18 se selecciona de la columna “Variante de IL18 madura” de la Tabla 1, y comprende además un propéptido que tiene una secuencia de aminoácidos seleccionada de la columna “Propéptido” en la Tabla 1, y opcionalmente de la misma hilera que la variante de IL-18.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 comprende además una variante de propéptido de IL-18, y un péptido de escisión. En diversas modalidades, el péptido de escisión seleccionado de la Tabla 1. Como un ejemplo particular, puede usarse IEQD (SEQ ID NO:88).

En diversas modalidades, una proteína de fusión que comprende una variante de IL-18 seleccionada de la Tabla 1, un propéptido seleccionado de la Tabla 1, y un péptido de escisión seleccionado de la Tabla 1, y opcionalmente de la misma hilera que la variante y el propéptido de IL-18.

En diversas modalidades, la variante de IL-18 no es una variante de IL-18 descrita en la patente de Estados Unidos núm. 7,524,488, publicación de patente de Estados Unidos núm. 2019/0070262, publicación de patente de Estados Unidos núm. 2021/0015891, o publicación de PCT núm. WO 2022/038417, cuyas variantes y secuencias de IL-18 de cada una de estas patentes o publicaciones se incorporan en la presente descripción como referencia como si estuvieran completamente expuestas.

Polinucleótidos, vectores y células

Diversas modalidades proporcionan polinucleótidos que codifican las proteínas de fusión descritas en la presente descripción. Por ejemplo, los polinucleótidos pueden codificar en una dirección 5' a 3', una primera proteína o polipéptido capaz de translocarse en un ER y una IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante). Ejemplos no limitantes de dichos polinucleótidos se encuentran en la Tabla 2.

Además, los polinucleótidos también pueden incluir opcionalmente una secuencia “líder” o “señal” basada en, por ejemplo, (1) un propéptido (PP) enlazado directamente a la IL-18 (o variante de IL-18) como en FUSE499 o (2) una secuencia de cadena ligera de inmunoglobulina fusionada directamente a una región bisagra de la región constante de la cadena pesada de inmunoglobulina. En algunas modalidades, cuando la proteína/polipéptido capaz de translocarse en un ER se basa en secuencias de IgG, el ácido nucleico codifica en una dirección 5' a 3', al menos una región bisagra de inmunoglobulina (es decir, una región bisagra que contiene al menos un aminoácido cisteína

capaz de formar un enlace disulfuro con una segunda secuencia de región bisagra de inmunoglobulina), un dominio CH2 y un dominio CH3 de inmunoglobulina, y una IL-18 (o su fragmento, variante, o un fragmento de su variante).

En diversas modalidades, un polinucleótido que codifica las proteínas de fusión también puede integrarse dentro de un vector de expresión replicable. Por tanto, también se proporciona un vector que codifica la proteína de fusión, que puede expresar la proteína de fusión en, por ejemplo, un huésped bacteriano, un receptor previsto, o ambos.

Modalidades adicionales proporcionan células transformadas o transfectadas con una o más moléculas de ácido nucleico (polinucleótidos) que codifican la proteína de fusión. La célula puede ser una célula procariota. O la célula es una célula eucariota, preferentemente una célula de mamífero, y con mayor preferencia, una célula humana. Los ejemplos de células de mamíferos incluyen células de ovario de hámster chino (CHO), células NS0 (una línea celular de mieloma de ratón), células PER.C6®, y células de riñón embrionario humano (células HEK).

En algunas modalidades, se proporciona además un organismo no humano transformado o transfectado con una o más moléculas de ácido nucleico que codifican la proteína de fusión.

Composiciones

Modalidades adicionales proporcionan una composición que comprende combinaciones de dos o más proteínas de fusión diferentes, o combinaciones de las secuencias de ácido nucleico que codifican las proteínas de fusión. Por ejemplo, se proporciona una composición farmacéutica, en donde la proteína de fusión o una molécula de ácido nucleico que codifica la proteína de fusión, es un agente activo.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden contener además cualquier portador farmacéuticamente aceptable. “Cargador farmacéuticamente aceptable”, como se usa en la presente descripción, se refiere a un material, composición, o vehículo farmacéuticamente aceptable que participa en portar o transportar un compuesto de interés desde un tejido, órgano, o porción del cuerpo, a otro tejido, órgano, o porción del cuerpo. Por ejemplo, el portador puede ser un relleno líquido o sólido, diluyente, excipiente, solvente, o material de encapsulación, o una de sus combinaciones. Cada componente del portador debe ser “farmacéuticamente aceptable” en el sentido de que debe ser compatible con los otros ingredientes de la formulación. También debe ser adecuado para su uso en contacto con cualquier tejido u órgano con los que pueda entrar en contacto, lo que significa que no debe portar un riesgo de toxicidad, irritación, respuesta alérgica, inmunogenicidad o cualquier otra complicación que supere en exceso sus beneficios terapéuticos.

Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención también pueden encapsularse, conformarse en tabletas o prepararse en una emulsión o jarabe para la administración oral. Pueden añadirse portadores sólidos o líquidos farmacéuticamente aceptables para potenciar o estabilizar la composición, o para facilitar la preparación de la composición. Los portadores líquidos incluyen jarabe, aceite de maní, aceite de oliva, glicerina, solución salina, alcoholes y agua. Los portadores sólidos incluyen almidón, lactosa, sulfato de calcio, dihidrato, terra alba, estearato de magnesio o ácido esteárico, talco, pectina, acacia, agar o gelatina. El portador puede incluir además un material de liberación sostenida tal como monoestearato de glicerilo o diestearato de glicerilo, solo o con una cera. Las preparaciones farmacéuticas se preparan siguiendo las técnicas convencionales de farmacia que implican molienda, mezcla, granulación y compresión, cuando sea necesario, para formas de tabletas; o molienda, mezcla y llenado para formas de cápsulas de gelatina dura. Cuando se usa un portador líquido, la preparación estará en forma de un jarabe, elixir, emulsión o suspensión acuosa o no acuosa. Dicha formulación líquida puede administrarse directamente p.o. o rellenarse en una cápsula de gelatina blanda. Las composiciones farmacéuticas de acuerdo con la invención pueden suministrarse en una cantidad terapéuticamente efectiva. La cantidad terapéuticamente efectiva precisa es esa cantidad de la composición que producirá los resultados más efectivos en términos de eficacia del tratamiento en un sujeto determinado. Esta cantidad variará en dependencia de una variedad de factores, lo que incluye, pero no se limita a, las características del compuesto terapéutico (lo que incluye la actividad, farmacocinética, farmacodinámica y biodisponibilidad), el estado fisiológico del sujeto (lo que incluye la edad, sexo, tipo de enfermedad y etapa, estado físico general, capacidad de respuesta a una dosis determinada, y tipo de medicamento), la naturaleza del portador o portadores farmacéuticamente aceptables en la formulación, y la vía de administración. Un experto en las técnicas clínicas y farmacológicas podrá determinar una cantidad terapéuticamente efectiva a través de experimentación de rutina, por ejemplo, al monitorear la respuesta de un sujeto a la administración de un compuesto y ajustar la dosificación en consecuencia. Para obtener orientación adicional, ver Remington: The Science and Practice of Pharmacy (Gennaro ed. 20^a edición, Williams & Wilkins PA, USA) (2000).

Métodos de producción

Se proporcionan además métodos para fabricar las proteínas de fusión, o ácidos nucleicos que codifican las proteínas de fusión. Algunas modalidades disponen que se utilicen metodologías de ADN recombinante convencional para generar las proteínas de fusión. Los constructos de fusión se

generan preferentemente a nivel de ADN, y los ADN resultantes se integran en vectores de expresión, y se expresan para producir las proteínas de fusión de la invención. Subsecuentemente, el vector se expresa en una célula huésped para obtener la proteína de fusión; y opcionalmente el método incluye además una etapa de recuperar la proteína de fusión del cultivo de la célula huésped. En algunas modalidades, un método para producir interleucina 18 (IL-18), un fragmento de este, una variante de IL-18, o un fragmento de la variante de IL-18, comprende cultivar una célula transfectada con un vector de expresión que comprende un ácido nucleico que codifica una proteína de fusión, en medio de cultivo celular para permitir que se produzca una proteína de fusión y se secrete al espacio extracelular para la purificación; dicha proteína, al entrar en contacto con una proteasa con la proteína de fusión para escindir la proteína de fusión y producir la IL-18, el fragmento de esta, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18. Las moléculas de ácido nucleico ilustrativas que codifican una proteína de fusión se observan en la Tabla 2. Otras modalidades disponen que puede usarse la conjugación química mediante el uso de reticulantes químicos convencionales para fusionar restos de proteínas.

En algunas modalidades, las moléculas de ácido nucleico que codifican las proteínas de fusión se expresan en células CHO o HEK-293. Preferentemente, la expresión de las proteínas de fusión en las células huésped da como resultado una proteína de fusión secretada recuperable de al menos 135 mg/l a partir del sobrenadante de las células huésped. En algunas modalidades, se obtiene un rendimiento de la proteína de fusión de al menos 135 mg/l mediante transfección transitoria. En algunas modalidades, se obtiene un rendimiento aún mayor de la proteína de fusión, por ejemplo, al menos 150, 200, 250, o 300 mg/l, mediante clones de células productoras estables, o agrupaciones de clones. En algunas modalidades, a partir de una transfección transitoria, un rendimiento de la proteína de fusión es aproximadamente 130-400 mg/l. En algunas modalidades, una proteína de fusión, o la IL-18, el fragmento de esta, la variante de IL-18, o el fragmento de la variante de IL-18 escindido de la proteína de fusión, se recupera en más de aproximadamente 400 mg/l, entre 350-400 mg/l, 300-350 mg/l, 200-300 mg/l, 100-200 mg/l, o al menos 50 mg/l a partir del sobrenadante de las células huésped.

En algunas modalidades, mediante el uso de un sistema de expresión de ovario de hámster chino (CHO), la proteína de fusión se produce mediante un proceso que incluye las etapas de: (1) recuperación de células, que puede ser recuperar células CHO congeladas mediante baño de agua a 37 °C; (2) subcultivo de células, que puede ser subcultivar las células y ajustar la densidad celular a 6×10^6 /ml para la transfección; (3) transfección y expresión, mediante el uso de una solución 1 (en

la que un plásmido se diluye con un agente diluyente), una solución 2 (en la que un reactivo de transfección se diluye con un/el agente diluyente), y después mezclar la solución 1, la solución 2 y las células CHO, seguido de la incubación de la mezcla en un agitador para la expresión durante 12-14 días a 32 °C para recolectar el sobrenadante del cultivo después de la centrifugación.

En algunas modalidades, se realiza un proceso de purificación después de la expresión de la proteína de fusión. En algunas modalidades, un proceso de purificación incluye las etapas de: (1) lavar una columna con un tampón de unión (10 veces el volumen) a un régimen de flujo de 1 ml/min; (2) cargar una muestra que contiene la proteína de fusión en la columna a un régimen de flujo de 1 ml/min; (3) lavar la columna con 10 veces el volumen de tampón PBS con un régimen de flujo de 1 ml/min; (4) eluir la proteína del sodio con 40 mM de citrato de sodio (pH3.4); opcionalmente, la muestra de elución puede recolectarse en tubos (1 ml/min) y medirse para determinar la densidad óptica (DO) mediante el uso de NanoDrop a 280 nm; y (5) realizar la diálisis, por ejemplo, contra el tampón PBS en una bolsa de diálisis durante toda la noche.

Tabla 1. Secuencias de aminoácidos de los componentes respectivos en proteínas de fusión ilustrativas (“FUSE”). (Las secuencias más idénticas se marcan con un mismo número junto al componente. Por ejemplo, las secuencias de “Polipéptido 1”, es decir, las secuencias del primer brazo de polipéptidos, son idénticas en FUSE-422, FUSE-423, FUSE-424, FUSE-441, FUSE-442, FUSE-462, FUSE-480, FUSE-481, FUSE-484, FUSE-485, FUSE-486, FUSE-487, FUSE-499, FUSE-500, FUSE-505, FUSE-516, FUSE-517, FUSE-545, FUSE-546, FUSE-547, FUSE-556, FUSE-583-587, FUSE-599-602, FUSE-645, FUSE-686, FUSE-756-758, FUSE-775, FUSE-874-876 y FUSE-878-892 – todas marcadas con “0” próximo al componente respectivo.)) Los residuos representados por una letra minúscula son ubicaciones de aminoácidos con posibles mutaciones.

	Polipéptido 1		Polipéptido 2	Polipéptido 3	Propéptido	Escisión	IL18 variante madura
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPELGG	0	EPKSSDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFP		AAEPVEDNSIN	3	YFGKLESKLSV
U	PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV		PKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEV		FVAMKFIDNTL		IRNLNDQVLFI
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG		KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTRV		YFIAEDDEN		DQGNRPLFEDM
E	VEVHNAKTKPREEQYNSTRVV		VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP		(SEQ ID	NO: 87	TDSRDNAPR
-	SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN		IEKTSKAGQGPQVYTLPPSREEMTK		(SEQ ID	)	TIFIISKYGDS
4	KALPAIEKTSKAGQGPQ		NQVSLWCLVKGFPSPDIAVEWESNGQPEN		NO: 76)		QPRGLAVTISV
2	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV		NYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQ				KSEKISTLSSE
2	KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY		QGNVFSCVMEALHNHYTQKSLSLSPGK				NKIISFKEMNP
	KTTTPVLDSGFFLVSKLTVD		AAEPVEDNSIN FVAMKFIDNTLYFIAEDD				PDNIKDTKSDI
	KSRWQGNVFSCVMEALHNR		ENDDDDKYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFI				IFFQRSVPGH
	FTQKSLSLSPGK (SEQ ID		DQGNRPLFEDMTDSDSRDNAPRTIFIISK				NKVQFESSYE
	NO: 1)		YGDSQPRGLAVTISVKSEKISTLSSENKI				GYFLASEKERD
			ISFKEMNPPDNIDTKSDI IFFQRSVPGH				LFKLLKKEDE
			DNKVQFESSYEGYFLASEKERDLFKLIL				LGDRSIMFTVQ
			KKEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID				NED (SEQ ID
			NO: 20)				NO: 97)
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPELGG	0	EPKSSDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFP		AAEPVEDNAIN	4	YFGKLESKLSV
U	PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV		PKPKDTLMI SRTPEVTCVVVDVSHEDPEV		FVAMKFIDNTL		IRNLNDQVLFI
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG		KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTRV		YFIAEDDEN		DQGNRPLFEDM
E	VEVHNAKTKPREEQYNSTRVV		VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP		(SEQ ID	NO: 87	TDSRDNAPR
-	SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN		IEKTSKAGQGPQVYTLPPSREEMTK		(SEQ ID	)	TIFIISKYGDS
4	KALPAIEKTSKAGQGPQ		NQVSLWCLVKGFPSPDIAVEWESNGQPEN		NO: 77)		QPRGLAVTISV
2	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV		NYKTTTPVLDSGFFLYSKLTVDKSRWQ				KAEKISTLSAE
3	KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY		QGNVFSCVMEALHNHYTQKSLSLSPGK				NKIISFKEMNP
	KTTTPVLDSGFFLVSKLTVD		AAEPVEDNAIN FVAMKFIDNTLYFIAEDD				PDNIKDTKSDI
	KSRWQGNVFSCVMEALHNR		ENDDDDKYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFI				IFFQRSVPGH
	FTQKSLSLSPGK (SEQ ID		DQGNRPLFEDMTDSDRDNAPRTIFIISK				NKVQFESSYE

2	KGYPDSIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGSGFFLVSKLTV KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)		QGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK AAEPVEDNVINFVAMKFIDNTLYFAEDD ENDDDKYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDMTDSVRDNAPRTIFIISM YKDSQPRGMVAVTISVKKEKISTLSVENKI ISFKEMNPPDNIDTKSDIIFQORSVP GNH DNKMQFESSSYEGYFLAVEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE (SEQ ID NO:24)				AAEPVEDNVIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID NO:78)	5 IEQD (SEQ ID NO:88)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVRDNAPR TIFISKYGDS QPRGLAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFORSVP GNH NKVQFESSSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:100)	NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFORSVP GNH NKVQFESSSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:99)
F U S E - 4 6 2	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPPKPDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTRPREEQYNSTYRV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP KALPAIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGYPDSIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGSGFFLVSKLTV KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTRPREEQYNSTYRV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PEN NYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK AAEPVEDNVINFVAMKFIDNTLYFAEDD ENIEQDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDMTDSVRDNAPRTIFIISKY GDSQPRGLAVTISVKKEKISTLSVENKI ISFKEMNPPDNIDTKSDIIFQORSVP GNH DNKMQFESSSYEGYFLAVEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE (SEQ ID NO:25)				AAEPVEDNSIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID NO:76)	3 DDDDK (SEQ ID NO:87)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVRDNAPR TIFISKYGDS QPRGLAVTISV KSEKISTLSSE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFORSVP GNH NKVQFESSSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:101)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVRDNAPR TIFISKYGDS QPRGLAVTISV KSEKISTLSSE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFORSVP GNH NKVQFESSSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:101)
F U S	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPPKPDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTRPREEQYNSTYRV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGYPDSIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGSGFFLVSKLTV KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTRPREEQYNSTYRV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQ PEN NYKTTTPVLDSDGSGFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK AAEPVEDNSINFVAMKFIDNTLYFAEDD ENDDDKYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDMTDSVRDNAPRTIFIISM YKDSQPRGMVAVTISVKKEKISTLSVENKI ISFKEMNPPDNIDTKSDIIFQORSVP GNH DNKMQFESSSYEGYFLAVEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNE (SEQ ID NO:26)				AAEPVEDNAIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN	4 DDDDK (SEQ ID)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM

E	VEVHNATKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN 4 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ 8 VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV 1 KGFYPSDIAVWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLVSKLTVDD KSRWQQGNVFCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREQVYITLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK AAPEVDNAINFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENDDDDKYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDMTSDARDNAPRTIFIISM YKDSQPRGMATISVKAEEKISTLSAENKI ISFKEMNPPDNIKDKSDIIFFRQSVPGH DNKMQFESSSYEGYFLAAEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID NO:27)		(SEQ ID NO:77)	NO:87)	TDSARDNAPR TIFIISMYKDS QPRGMATISV KAEEKISTLSAE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSPVPGHD NKMQFESSSYE GYFLAAEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:102)
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPELGG 0 PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV S TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG E VEVHNATKPREEQYNSTYRVV - SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN 4 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ 8 VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV 1 KGFYPSDIAVWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLVSKLTVDD KSRWQQGNVFCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREQVYITLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK AAPEVDNAINFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENDDDDKYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDMTSDARDNAPRTIFIISK YKDSGARGLAVTISVKVEKISTLSVENKI ISFKEMNPPDNIKDKSDIIFFRDVPGH SGKVQFESSSYEGYFLAVEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID NO:28)		AAPEVDNVLIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID NO:78)	DDDDK (SEQ ID NO:87)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVDNRNAPR TIFIISKYGD GARGLAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFERDVPGH GKVQFESSSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:103)
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPELGG 0 PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV S TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG E VEVHNATKPREEQYNSTYRVV - SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN 4 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ 8 VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV 1 KGFYPSDIAVWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLVSKLTVDD KSRWQQGNVFCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	EPKSSDKTHTCPPCPAPELGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNATKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREQVYITLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVWESNGQPEN NYKTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK AAPEVDNAINFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENIEQDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDMTSDARDNAPRTIFIISM KDSQPRGMATISVKVEKISTLSVENKII SFKEMNPPDNIKDKSDIIFFRQSVPGHD NKMQFESSSYEGYFLAVEKERDLFKLIL KKEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID		AAPEVDNVLIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID NO:78)	IEQD (SEQ ID NO:88)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVDNRNAPR TIFIISKYKDS QPRGMATISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSPVPGHD NKMQFESSSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID

S	VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV				YFIAEDDEN (SEQ ID NO: 78)	ID NO: 87)	DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISMVKDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO: 100)	
E	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL							
-	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL							
5	PSSIEKTTISKAKGQPREPQVYT							
0	LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF							
9	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTT							
	PPVLDSDGSFEFLYSRLTVDKSR							
	WQEGNVFSCVMHEALHNYHQ							
	KSLSLSLKGAAEPVEDNVINVF							
	AMKFIDNTLYFIAEDDENDDDD							
	KYFGKLESKLSVIRNLNDQVLF							
	IDQGNRPLFEDMTDSDVRDNAP							
	RTIFIISMVKDSQPRGMAVTIS							
	VKVEKISTLSVENKIIISFKEMN							
	PPDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGH							
	DNKMQFESSYEGYFLAVEKER							
	DLFKLILKKEDELGDRSIMFTV							
	QNEID (SEQ ID NO: 8)							
F	ESKYPPCPSCPAPEFLGGPSV					DDDDK (SEQ ID NO: 87)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLF DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISMVKDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO: 100)	1 0
U	FLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV							
S	VVDVSQEDPEVQFNWYVDGVEV							
E	HNAKTKPREEQFNSTYRVVSVL							
-	TVLHQDWLNGKEYKCKVSNKGL							
5	PSSIEKTTISKAKGQPREPQVYT							
1	LPPSQEEMTKNQVSLTCLVKGF							
0	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTT							
	PPVLDSDGSFEFLYSRLTVDKSR							
	WQEGNVFSCVMHEALHNYHQ							
	KSLSLSLKGDDDKYFGKLESK							
	LSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLF							
	EDMTDSDVRDNAPRTIFIISMY							
	KDSQPRGMAVTISVKVEKISTL							
	SVENKIIISFKEMNPPDNIKDTK							
	SDI IFFQRSVPBGHDNKMQFESS							
	SYEGYFLAVEKERDLFKLILKK							
	EDELGDRSIMFTVQNEID (SEQ ID NO: 9)							
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPELGG	0		EVQLVESGGGLVQAGGSLRSCAASGRTF	AAEPVEDNVIN	5	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLF DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISKYGD QPRGLAVTISV KVEKISTLSVE	9
U	PSVFLFPPKPKDTLMISRTPEV			SSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGST	FVAMKFIDNTL			
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG			YYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSLK	YFIAEDDEN			
E	VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV			PEDTAVYYCAAGYQINSNGYNFKDYDY	(SEQ ID NO: 88)			
-	SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN			WGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE				
5	KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ			LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV	(SEQ ID NO: 78)			
1	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV			VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP				

6	KGFPSPDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)		REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNY TQKSLSLSPGKAAPVEDNVINFAVMKFI DNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKLSVI RNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDVRDN APRTIFIISKYGDSQPRGLAVTISVKVEK ISTLSVENKIIISFKEMNPPDNIKDKSDI IFFQRSVPGHDKVKQFESSSYEGYFLAVE KERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE (SEQ ID NO:35)			DILLTQSPVILSV PGERVSFSCRASQS IGTNIHWYQQRTNG SPRLLIKYASESIS GIPSRFSGSGGTD FTLSINSVESEDA DYCQQNNWPTTF GAGTKLELKRVTAA PSVFIFFPSDEQLK SGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDS KDSTYLSSTLTLS KADYERKHVYACEV THQGLSSPVTKSFN RGEK (SEQ ID NO:73)	AAEPVEDNVIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID NO:78)	5	IEQD (SEQ ID NO:88)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISKYGDS QPRGLAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPGHD NKVQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:99)	
F U S E - 5 1 7	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFPSPDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	QVQLKQSGGLVQPSSQSL SITCTVSGFSL TNYGVHWVRQSPGKGLWLGVIWSGGNTD YNTPTFSRLSINKDNKSQVFKMNSLQS NDTAIYCARALTYDYEFAYWGQGLVT VSAASTKGPSVFPLAPSSKSTSGTAAALG CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSQVHTFPA VLQSSGLYSLVWTPSSSLGTQTYICN VNHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTHCTPCPCP APELGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK TKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGK EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP QVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS DIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSF FLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALH NHYTQKSLSLSPGKAAPVEDNVINFAVM KFIDNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKL SVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDV RDNAPRTIFIISKYGDSQPRGLAVTISVK VEKISTLSVENKIIISFKEMNPPDNIKDTK SDIIFQRSVPGHDKVKQFESSSYEGYFL AVEKERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:36)							YFGKLESKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISKYGDS QPRGLAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP	
F U S E - 5 4 5	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFPSPDIAVEWESNGQPENNY	0	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSDVRDNAPRTIFIISKYGDSQPR GLAVTISVKVEKISTLSVENKIIISFKEMN PPDNIKDKTSKDIFFQRSVPGHDKNVQF SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCTPCPPAP ELLGGPSVFLFPPKPKDTLMI SRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK								YFGKLESKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISKYGDS QPRGLAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP

	KTTTPVLDSGFFLVSKLTVD KSRWQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)		PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQGNVFCSCVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:37)					PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMVQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:99)
F U S E - 5 4 6	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG 0 PSVFLPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLVCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGFFLVSKLTVD KSRWQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	YFGKLSKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYGDSQPR GMAVTISVKVEKISTLSVENKIIISFKEMN PPDNIKDTKSDIIFQRSVPBGHDNKMQFE SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQGNVFCSCVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:38)					YFGKLSKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISMYGDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMVQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:104)
F U S E - 5 4 7	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG 0 PSVFLPPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLVCLV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGFFLVSKLTVD KSRWQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	YFGKLrSKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYGDSQPR GMAVTISVKVEKISTLSVENKIIISFKEMN PPDNIKDTKSDIIFQRSVPBGHDNKMQFE SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPPCPAP ELLGGPSVFLPPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLVCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQGNVFCSCVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:39)					YFGKLrSKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISMYGDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMVQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:105)
F U S E	QVQLKQSGPGLVQPSQSLITC TVSGFSLTNYGVHWVRQSPGKG LEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR LSINKDNKSKSQVFFKMNLSQSN		QVQLKQSGPGLVQPSQSLITCTVSGFSL TNYGVHWVRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTD YNTPTFTSRLSINKDNKSKSQVFFKMNLSQ NDTAIYYCARALTYDYEFAYWGQGTLVIT	DILLTQSPVILSVS PGERVSFSCRASQS IGTNIHWYQORTNG SPRLLIKYASESIS	AAEPVEDNVIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID	IEQD (SEQ ID	NO:88	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR

-	DTAIYCARALTYDYDEFAVWG																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																																					
---	-----------------------	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--	--

	NO:1)		AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:42)						GYFLAVEKERD LFKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:106)
F	EPKSSDKTHTCPAPPELLGG	0	YFGKLhSKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYGDSQPR GMAVTISVKVEKISILSVENKIIISFKEMN PPDNIKDTKSDIIFQORSVPBGHDKMQFE SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPAP ELGGPSVFLFPPPKPDKTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFYPDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:43)						YFGKLhSKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISMYGDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:107)
F	EPKSSDKTHTCPAPPELLGG	0	YFGKLrSKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYEDSQPR GMAVTISVKVEKISILSVENKIIISFKEMN PPDNIKDTKSDIIFQORSVPBGHDKMQFE SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPAP ELGGPSVFLFPPPKPDKTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFYPDI AVEWESNGQPENNYKTTPVLDSDGSFFL YSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNH YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:44)						YFGKLrSKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISMYeDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:108)
F	EPKSSDKTHTCPAPPELLGG	0	YFGKLqSKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYaDSQPR GMAVTISVKVEKISILSVENKIIISFKEMN PPDNIKDTKSDIIFQORSVPBGHDKMQFE SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPAP ELGGPSVFLFPPPKPDKTLMISRTPEVTC						YFGKLqSKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISMYaDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE

6	KGFPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSGDSFFLVSKLTVD KSRWQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)		VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQGNVFCSCVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:45)					NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:109)
F U S E - 5 8 7	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSGDSFFLVSKLTVD KSRWQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTIISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK AAEPVEDNVNIFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENGGGKPLGLQARVVGGGTIEQDYFGK LESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPLFEDM TDSVDNRNAPRTIFIISMYKDSQPRGMV TISVKVEKISTLSVENKIIISFKEMNPPDN IKDTKSDIIFQRSVPBGHDNKMQFESSY EGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELGDRSI MFTVQNEED (SEQ ID NO:46)	AAEPVEDNVIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID NO:78)	5	IEQD (SEQ ID NO:88)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVDNRNAPR TIFIISMYKDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:100)	1 0
F U S E - 5 9	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTYRV SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSGDSFFLVSKLTVD KSRWQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	YFGKLKSKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSDVRDNAPRTIFIIShYgDSQPR GMAVTISVKVEKISTLSVENKIIISFKEMN PPDNIKDTKSDIIFQRSVPBGHDNKMQFE SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPPCPAP ELGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQGNVFCSCVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:47)				YFGKLKSKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVDNRNAPR TIFIIShYgDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:110)	
F U S	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG	0	YFGKLKSKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSDVRDNAPRTIFIIShYgDSQPR GMAVTISVKVEKISTLSVENKIIISFKEMN				YFGKLKSKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM	

E	VEVHNAKTPREEQYNSTYRVV - SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN 6 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ 0 VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV 0 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLVSKLTV KSRWQGNVFCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)		PPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDKMQFE SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPCPAP ELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKENWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQGNVFCVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:48)					TDSVDVRDNAPR TIFIISKYgDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPGH NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LEKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:111)
F	EPKSSDKTHTCPCPAPELLGG U PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV S TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG E VEVHNAKTPREEQYNSTYRVV - SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN 6 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ 0 VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV 1 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLVSKLTV KSRWQGNVFCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSVDVRDNAPRTIFIISHYADSQPR GIAVTISVKVEKISTLSVENKIISFKEMN PPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDKNIQFE SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPCPAP ELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKENWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQGNVFCVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:49)					YFGKLESKLSV IRNLNDQVLF DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISHYADS QPRGiAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPGH NKIQFESSYE GYFLAVEKERD LEKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:112)
F	EPKSSDKTHTCPCPAPELLGG U PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV S TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG E VEVHNAKTPREEQYNSTYRVV - SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN 6 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ 0 VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV 2 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGDSFFLVSKLTV KSRWQGNVFCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	YFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRPL FEDMTDSVDVRDNAPRTIFIISKYADSQPR GIAVTISVKVEKISTLSVENKIISFKEMN PPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDKNIQFE SSSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDELG DRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPCPAP ELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTC VVVDVSHEDPEVKENWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQV YTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDI AVEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFL YSKLTVDKSRWQGNVFCVMHEALHNR YTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:50)					YFGKLESKLSV IRNLNDQVLF DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISKYADS QPRGiAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPGH NKIQFESSYE GYFLAVEKERD LEKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:112)

F	QVQLKQSGPGLVQPSSQSLITC	QVQLKQSGPGLVQPSSQSLITCTVSGFSL	DILLTQSPVILSV	AAEPVEDNVIN			AAEPVEDNVIN	KPLGL	NO:113)
U	TVSGFSLTNYGVHWRQSPGKG	TNYGVHWRQSPGKGLEWLGVIWSGGNTD	PERVVSFSCRASQS	FVAMKFIDNTL			FVAMKFIDNTL	QARVV	YFGKLESKLSV
S	LEWLGVIWSGGNTDYNTPFTSR	YNTPTFSTRLSINKDNKSQVFFKMNSLQS	IGTNIHWYQQRTNG	YFIAEDDEN			YFIAEDDEN	GGGT	IRNLNDQVLF
E	LSINKDNKSQVFFKMNSLQSN	NDTAYICARALTYDYEFAYWG	SPRLLIKYASESIS	(SEQ ID			(SEQ ID	IEQD	DQGNRPLFEDM
-	DTAYICARALTYDYEFAYWG	VSAASTKGPSVFPLAPSKTSGTAAFG	GIPSRFSGSGGTD	NO:78)			NO:78)	(SEQ	TDSVDRDNAPR
6	QGTIVTSSAASTKGPSVFPLAP	CLVKDYFPEPTVSWNSGALTSKVHTFPA	FTLSINSVESEDIA					ID	TIFIISKYGDS
2	SSKSTSGGTAALGLVVKDYFPE	VLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYICN	DYYCQQNNWPITF					NO:92	QPRGLAVTISV
4	PVTVSWNSGALTSKVHTFPAVL	VNHKPSNTKVDKKVEPKCDKTHTCPPCP	GAGTKLELKRIVAA					)	KVEKISTLSVE
	QSSGLYSLSVVTPSSSLGTQ	APELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPEV	PSVFIFFPSDEQLK						NKIISFKEMNP
	TYICNVNHKPSNTKVDKKVEPK	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAK	SGTASVVCLLNNFY						PDNIKDTKSDI
	SCDKTHTCPPCPAPELLGGPSV	TKPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGK	PREAKVQWKVDNAL						IFFQRSVPGH
	FLPPPKDITLMISRTPEVTCV	EYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREP	QSGNSQESVTEQDS						NKVQFESSYE
	VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEV	QVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPS	KDSTYSLSTLTLS						GYFLAVEKERD
	HNAKTKPREEQYNSTYRVVSVL	DIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSF	KADYEKHKVYACEV						LEKLILKKEDE
	TVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKAL	FLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEALH	THQGLSSPVTKSFN						LGDRSIMFTVQ
	PAPIEKTISKAKGQPREPQVYIT	NHYTQKLSLSLSPGKGGSGGGSGGGGS	RGEC (SEQ ID						NED (SEQ ID
	LPPSREEMTKNQVSLSCAVKGF	GGGSAAPVEDNVINVFAMKFIDNTLYF	NO:73)						NO:99)
	YPSDIAVEWESNGQPENNYKTT	IAEDDENGGGKPLGLQARVVGGGGTIEQ							
	PPVLDSDGSFFLVSKLTVDKSR	DYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNRP							
	WQQGNVFSCVMEALHNRTQ	LFEDMTDSVDRDNAPRTIFIISKYGDSQP							
	KSLSLSPGK (SEQ ID	RGLAVTISVKVEKISTLSVENKIISFKEM							
	NO:10)	NPPDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDKVQF							
		ESSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDEL							
		GDRSIMFTVQNE (SEQ ID NO:51)							
F	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSC	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFNI	DIQMTQSPSSLSAS	AAEPVEDNVIN			AAEPVEDNVIN	KPLGL	YFGKLESKLSV
U	AASGFNIKDTYIHWVRQAPGKG	KDTYIHWVRQAPGKGLEWVARIYPTNGYT	VGDRVITICRASQD	FVAMKFIDNTL			FVAMKFIDNTL	QARVV	IRNLNDQVLF
S	LEWVARIYPTNGTRYADSVKG	RYADSVKGRFTISADTSKNTAYLQMNSLR	VNTAVAWYQQKPGK	YFIAEDDEN			YFIAEDDEN	GGGT	DQGNRPLFEDM
E	RFTISADTSKNTAYLQMNSLRA	AEDTAVYICSRWGGDGFYAMDYWGQGTIV	APKLLIYSASFlys	(SEQ ID			(SEQ ID	IEQD	TDSVDRDNAPR
-	EDTAVYICSRWGGDGFYAMDYW	TVSSASTKGPSVFPLAPSKSTSGGTAAL	GVPSRFSGSRSGTD	NO:78)			NO:78)	(SEQ	TIFIISKYGDS
6	GQGTIVTSSASTKGPSVFPLA	GCLVKDYFPEPTVSWNSGALTSKVHTFP	FTLTISLQPEDFA					ID	QPRGLAVTISV
2	PSSKSTSGGTAALGLVVKDYFP	AVLQSSGLYSLSVVTPSSSLGTQTYIC	TYCQQHYTTPPTF					NO:92	KVEKISTLSVE
5	EPVTVSWNSGALTSKVHTFPAV	VNVNHKPSNTKVDKKVEPKCDKTHTCPPC	GQGTKVEIKRTVAA					)	NKIISFKEMNP
	LQSSGLYSLSVVTPSSSLGT	PAPELLGGPSVFLFPKPKDTLMISRTPE	PSVFIFFPSDEQLK						PDNIKDTKSDI
	QTYICNVNHKPSNTKVDKKVEP	VTCCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNA	SGTASVVCLLNNFY						IFFQRSVPGH
	KSCDKTHTCPPCPAPELLGGPS	KTTPREEQYNSTYRVVSVLTVHLQDNLNG	PREAKVQWKVDNAL						NKVQFESSYE
	VFLPPPKDITLMISRTPEVTC	KEYCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPRE	QSGNSQESVTE						GYFLAVEKERD
	VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVE	PQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYP	(SEQ ID NO:74)						LEKLILKKEDE
	VHNAKTKPREEQYNSTYRVVSV	SDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGS							LGDRSIMFTVQ
	LTVLHQDWLNGKEYCKCKVSNKA	FFLYSKLTVDKSRWQQGNVFPSCVMHEAL							NED (SEQ ID
	LPAPIEKTISKAKGQPREPQVY	HNHYTQKLSLSLSPGKGGSGGGSGGGG							NO:99)
	TLPPSREEMTKNQVSLSCAVKG	SGGGSAAPVEDNVINVFAMKFIDNTLY							
	FYPSDIAVEWESNGQPENNYKT	FIAEDDENGGGKPLGLQARVVGGGGTIE							
	TPPVLDSDGSFFLVSKLTVDKS	QDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIDQGNR							

	RWQQGNVFCVMHEALHNFT QKSLSPGK (SEQ ID NO:11)		PLFEDMTSDVRDNAPRTIFIISKYGDSQ PRGLAVTISVKVEKISTLSVENKIIISFKE MNPFDNIKDTKSDIIFQRSVPGHDKVQ FESSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDE LGDRSIMFTVQNE (SEQ ID NO:52)			AAEPVEDNVIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID NO:78)	IEQD (SEQ ID NO:88)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVRDNAPR TIFIISKYGDS QPRGLAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPGH NKVQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:99)	
F U S E - 6 2 7	EPKSSDKTHTCPAPAEaaGG PSVFLFPPPKDITLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDLNKGKEYCKKVS KALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFCVMHEALHNR FTQKSLSPGK (SEQ ID NO:12)		EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTF SSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGST YYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNLSK PEDTAVYYCAAGYQINSNGYNFKDYEYDY WGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPAPAE aaGGPSVFLFPPPKDITLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDLNKGKEYK CKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFSPDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNY TQKSLSPGKAAPVEDNVINFAVAMKFI DNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKLSVI RNLDQVLFIQGNRPLFEDMTDSDVRDN APRTIFIISKYGDSQPRGLAVTISVKVEK ISTLSVENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPGHDKVQFESSYEGYFLAVE KERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE (SEQ ID NO:53)			AAEPVEDNSIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID NO:76)	IEQD (SEQ ID NO:88)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVRDNAPR TIFIISKYGDS QPRGLAVTISV KSEKISTLSSE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPGH NKVQFESSYE GYFLASEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:97)	
F U S E - 6 4 5	EPKSSDKTHTCPAPAPELLGG PSVFLFPPPKDITLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDLNKGKEYCKKVS KALGAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTTPVLDSGFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFCVMHEALHNR FTQKSLSPGK (SEQ ID NO:1)		EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTF SSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGST YYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNLSK PEDTAVYYCAAGYQINSNGYNFKDYEYDY WGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPAPAE LLGGPSVFLFPPPKDITLMISRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDLNKGKEYK CKVSNKALGAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFSPDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCVMHEALHNY TQKSLSPGKAAPVEDNSINFAVAMKFI DNTLYFIAEDDENIEQDYFGKLESKLSVI RNLDQVLFIQGNRPLFEDMTDSDVRDN APRTIFIISKYGDSQPRGLAVTISVKSEK ISTLSSENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPGHDKVQFESSYEGYFLASE KERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNE						

F	EPKSSDKTHTCPCPAPELLGG	(SEQ ID NO:54)	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTF	AAEPVEDNVIN	IGNRS	YFGKLESKLSV
U	PSVFLFPPPKDKTLMISRTPEV		SSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGST	FVAMKFIDNTL	(SEQ ID NO:93)	IRNLNDQVLFI
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG		YYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMSLK	YFIAEDDEN	)	DQGNRPLFEDM
E	VEVHNAKTPREEQYNSTYRVV		PEDTAVYCAAGYQINSNGYNFKDYEYDY	(SEQ ID NO:78)		TDSVDVRDNAPR
-	SVLTVLHQDNLNGKEYCKVSN		WGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE			TIFIISKYGDS
6	KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ		LLGSPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV			QPRGLAVTISV
5	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV		VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP			KVEKISTLSVE
8	KGFPYSDIAVEWESNGQPENNY		REEQYNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYK			NKIISFKEMNP
	KTTTPVLDSGGSFFLVSKLTVD		CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY			PDNIKDTKSDI
	KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR		TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFSPDIA			IFFQRSVPGH
	FTQKSLSLSPGKAAEPVEDNVI		VEWESNGQPNENYKTTTPVLDSDGSFFLY			NKVQFESSYE
	NFVAMKFIDNTLYFIAEDDENI		SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNY			GYFLAVEKERD
	GNRSYFGKLESKLSVIRNLNDQ		TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:41)			LFKLILKKEDE
	VLFDQGNRPLFEDMTDSDVRD					LGDRSIMFTVQ
	NAPRTIFIISKYGDSQPRGLAV					NED (SEQ ID NO:99)
	TISVKVEKISTLSVENKIISFK					
	EMNPPDNIDTKSDIIFQFRSV					
	PGHDNKVQFESSYEGYFLAVE					
	KERDLFKLILKKEDELGDRSIM					
	FTVQNE (SEQ ID NO:13)					
F	EPKSSDKTHTCPCPAPELLGG		EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTF	AAEPVEDNVIN	KPLGL	YFGKLESKLSV
U	PSVFLFPPPKDKTLMISRTPEV		SSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGST	FVAMKFIDNTL	QARVV	IRNLNDQVLFI
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG		YYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMSLK	YFIAEDDEN	(SEQ ID NO:94)	DQGNRPLFEDM
E	VEVHNAKTPREEQYNSTYRVV		PEDTAVYCAAGYQINSNGYNFKDYEYDY	(SEQ ID NO:78)	)	TDSVDVRDNAPR
-	SVLTVLHQDNLNGKEYCKVSN		WGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE			TIFIISKYGDS
6	KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ		LLGSPSVFLFPPKPKDTLMISRTPEVTCV			QPRGLAVTISV
5	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV		VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP			KVEKISTLSVE
9	KGFPYSDIAVEWESNGQPENNY		REEQYNSTYRVVSVLTVHLQDNLNGKEYK			NKIISFKEMNP
	KTTTPVLDSGGSFFLVSKLTVD		CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY			PDNIKDTKSDI
	KSRWQQGNVFSCSVMHEALHNR		TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFSPDIA			IFFQRSVPGH
	FTQKSLSLSPGKAAEPVEDNVI		VEWESNGQPNENYKTTTPVLDSDGSFFLY			NKVQFESSYE
	NFVAMKFIDNTLYFIAEDDENG		SKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNY			GYFLAVEKERD
	GGGKPLGLQARVVGGSYFGK		TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:41)			LFKLILKKEDE
	LESKLSVIRNLNDQVLFDQGN					LGDRSIMFTVQ
	RPLFEDMTDSDVRDNAPRTIFI					NED (SEQ ID NO:99)
	ISKYGDSQPRGLAVTISVKVEK					
	ISTLSVENKIISFKEMNPPDNI					
	KDTKSDIIFQRSVPGHDKVQ					
	FESSYEGYFLAVEKERDLFKL					
	ILKKEDELGDRSIMFTVQNE					
	(SEQ ID NO:14)					
F	EPKSSDKTHTCPCPAPELLGG		EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTF	AAEPVEDNVIN	IEQDG	YFGKLESKLSV
U	PSVFLFPPPKDKTLMISRTPEV		SSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWSSGST	FVAMKFIDNTL	GSIGN	IRNLNDQVLFI

S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNATKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN 6 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ 6 VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV 0 KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSGFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGKAAPVEDNVI NFVAMKFIDNTLYFIAEDDENI EQDGGSIGNRSGGGKPLGLQA RVVGGGTIEQDYFGKLESKLS VIRNLNDQVLFIDQGNRPLFED MTDSDVRDNAPRTIFIISKYGD SQPRGLAVTISVKVEKISTLSV ENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSD IIFQRSVPGHDNKVQFESSY EGYFLAVEKERDLFKLILKKED ELGDRSIMFTVQNEID (SEQ ID NO:15)		YYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSLK PEDTAVYYCAAGYQINSNGYNFKDYEYDY WGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPPCAPE LLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFSPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNY TQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:41)		YFIAEDDEN (SEQ ID NO:78)	RSGGG GKPLG LQARV VGGGG TIEQD (SEQ ID NO:95) NKVQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:99)	DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISKYGDS QPRGLAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI ID PDKIKDTKSDI ID IFFQRSVPGHD NO:95) NKVQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:99)
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG 0 PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNATKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDWLNGKEYCKVSN 6 KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSGFFLVSKLTVD KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTF SSYAMGWFRQAPGKEREFVVAIINWSSGST YYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMNSLK PEDTAVYYCAAGYQINSNGYNFKDYEYDY WGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPPCAPE LLGGPSVFLFPKPKDTLMI SRTPEVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGYFSPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLY SKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNY TQKSLSLSPGKAAPVEDNsINFVAMKFI DNTLYFIAEDDENQDIEYFGKLESKLSVI RNINDQVLFIDQGNRPLFEDMTDSDsRDN APRTIFIISKYGDSQPRGLAVTISVKsEK ISTLSsENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPGHDNKVQFESSSYEGYFLase KERDLFKLILKKEDELGDRSIMFTVQNEID (SEQ ID NO:55)		AAEPVEDNsIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDEN (SEQ ID NO:79)	QDIE (SEQ ID NO:96) NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPGHD NKVQFESSYE GYFLaseKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:97)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLF I DQGNRPLFEDM TDSDsRDNAPR TIFIISKYGDS QPRGLAVTISV KSEKISTLSse NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPGHD NKVQFESSYE GYFLaseKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:97)
F	QVQLVESGGGVQPGPSRLRDC		EIVLTQSPATLSLS	2			
U	KASGITFNSGMHWVRQAPGKG		PGERATLSCRASQS				
S	LEWAVIWDGSKRYIYADSVKG		VSSYLAWYQQKPGQ				
E	RFTISRDNKNTLFLQMNSLRA		APRLIYDASNRAT				

[illegible]

	KTTPPVLDSGDSFFLVSKLTVD KSRWQQNVFSCSVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)		NWYVDGEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVVS VLTVLHQDLWLNKEYKCKVSNKALPAPIE KTISKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTKNQ VSLWCLVKGFPYSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQG NVFSCSVMHEALHNYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:59)					PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:100)	
F U S E - 7 7 5	EPKSSDKTHTCPPCPAPELLGG PSVLFPPKPKDTLMISRTEPV TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNNAKTKPREEQYNSTYRVV SVLTVLHQDLWLNKEYKCKVSN KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYITLPPSREEMTKNQVSLSCAV KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY KTTPPVLDSGDSFFLVSKLTVD KSRWQQNVFSCSVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)	0	EVQLVESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRTF SSYAMGWFRQAPGKEREFVVAIWNSSGST YYADSVKGRFTISRDNAKNTMYLQMSLK PEDTAVYYCAAGYQINSNGYNNTKDYEYD WGQGTQVTVSSEPKSSDKTHTCPPCPAPE LLGGPSVFLFPPKPKDTLMISRTEPVTCV VVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNATKTP REEQYNSTYRVVSVLTVLHQDLWLNKEYK CKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVY TLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLY SKLTVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNY TQKSLSLSPGKAAPVEDNVIINFAVKFI DNTLYFIAENDENGGSYFGKLESKLSVI RNINDQVLFIHQGNRPLFEDMTDSDVRDN APRTIFIISKYGDSPRGLAVTISVKVEK ISTLSVENKIIISFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHDNKVQFESSYEGYFLAVE KERDLFLKILKKEDELGDRSIMFTVQNEDE (SEQ ID NO:60)		AAEPVEDNVIN FVAMKFIDNTL YFIAEN (SEQ ID NO:80)	6	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVDNRDNAPR TIFIISKYGD QPRGLAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKVQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:99)	9	
F U S E - 7 8 2	QVQLVESGGGVVQGRSLRLDC KASGITFNSGMHWVRQAPGKG LEWAVIWDGSKRYADSVKVG RFTISRDNKNTLFLQMSLRA EDTAVYYCATNDYWGQGTLLV VSSASTKGPSVFPLAPSSKST GGTAALGCLVKDYFPEPTVSW NSGALTSGVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVFPPSSGLTQTYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEaaggPSVFLFPPK PKDTLMISRTEPVTCVVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTK PREEQYNSTYRVVSVLTVLHQD WLNKEYKCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYITLPPSRE	1	QVQLVESGGGVVQGRSLRLDCKASGITF SNSGMHWVRQAPGKGLEWAVIWDGSKR YYADSVKGRFTISRDNKNTLFLQMSLR AEDTAVYYCATNDYWGQGTLLVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPTVSNVNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVFPPSSGLTQTYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEaag GPSVFLFPPKPKDTLMISRTEPVTCVVVD VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNNAKTKPREE QYNSTYRVVSVLTVLHQDLWLNKEYKCKV SNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITL PSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQNVFSCSVMHEALHNYTQK SLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGGGGGSA	2	AAEPVEDNsIN FVAMKFIDNTL YFIAEN (SEQ ID NO:79)	7	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSsRDNAPR TIFIISKYGD QPRGLAVTISV KsEKISTLSsE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKVQFESSYE GYFLAsEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:97)	8	

	EMTKNQVLSLCAVKGFPSPDIA VEWESNGQPENNYKTTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNRFTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO:18)		EPVEDNsINFVAMKFIDNTLYFIAEnDEN gggsYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFDQG NRPLFEDMTDSDsRDNAPTIFIISKYGD SQPRGLAVTISVKsEKISTLSsENKIISF KEMPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPBGHDNK VQFESSYEGYFLAsEKERDLFKLILKKE DELGDRSIMFTVQNEQ (SEQ ID NO:61)	NO:75)				
F U S E - 7 8 3	1 QVQLVESGGGVQPGRSRLDC KASGITFSNSGMHWVRQAPGKG LEWAVIWDGSKRYADSVKVG RFTISRDNskNTLFLQMSsLRA EDTAVYCATNDYWGQGLVT VSSASTKGPSVFPLAPSSKSTS GGTAALGCLVKDYFPEPTVTSW NSGALTSVHTFPAVLQSSGLY SLSSVTVPSSSLGTQYICNV NHKPSNTKVDKKVEPKSCDKTH TCPPCPAPEaaGGPSVFLFPK PKDTLMISRTEPTCVVDVSH EDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTK PREEQYNSTRYVSVLTVLHQD WLNGKEYCKVSNKALPAPIEK TISKAKGQPREPQVYITLPPSRE EMTKNQVLSLCAVKGFPSPDIA VEWESNGQPENNYKTTTPPVLDS DGSFFLVSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNRFTQKSLSLS PGK (SEQ ID NO:18)	1 QVQLVESGGGVQPGRSRLDCASGITF SNSGMHWVRQAPGKGLEWAVIWDGSKR YYADSVKGRFTISRDNskNTLFLQMSsLR AEDTAVYCATNDYWGQGLTVTVSSAST KGPSVFPLAPSSKSTSGGTAALGCLVKDY FPEPTVTSWNSGALTSGVHTFPAVLQSSG LYSLSSVTVPSSSLGTQYICNVNHKPS NTKVDKKVEPKSCDKTHTCPPCPAPEaaG GPSVFLFPKPKDTLMISRTEPTCVVDV VSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREE QYNSTRYVSVLTVLHQDLWNGKEYCKV SNKALPAPIEKTIKAKGQPREPQVYITL PSREEMTKNQVSLCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTTPVLDSGDSFFLYSKL TVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNYTQK SLSLSPGGGGGGGGGGGGGGGSA EPVEDNVINFVAMKFIDNTLYFIAEnDEN gggsYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFDQG NRPLFEDMTDSDVRDNAPRTIFIISKYGD SQPRGLAVTISVKVEKISTLSVENKIISF KEMPPDNIKDTKSDIIFFQRSVPBGHDNK VQFESSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKE DELGDRSIMFTVQNEQ (SEQ ID NO:62)	2 AAEPVEDNVIN FVAMKFIDNTL YFIAEnDEN (SEQ ID NO:80)	6 EIVLTQSPATLSL PGERATLSCRASQS VSSYLAWYQQKPGQ APRLLIYDASNRAT GIPARFSGSGGT FTLTISLSEPEDE VYYCQQSSNWPRTF GQGTKEIKRTVAA PSVFIFFPSDEQLK SGTASVVCLLNNFY PREAKVQWKVDNAL QSGNSQESVTEQDS KDSYSLSSSTLTS KADYEKHKVYACEV THQGLSSPVTKSFN RGEQ (SEQ ID NO:75)			YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSdVRDNAPR TIFIISKYGD QPRGLAVTISV KsEKISTLSsE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKVQFESSY GYFLASEKERD	9
F U S E - 8 2 7	EPKSSDKTHTCPPCPAPEAAGG PSVFLFPPKPKDTLMISRTEP TCVVDVSHEDPEVKFNWYVDG VEVHNAKTKPREEQYNSTRYV SVLTVLHQDLWNGKEYCKVSN KALPAPIEKTIKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVLSLCAV KGFPSPDIAVEWESNGQPENNY KTPPVLDSGDSFFLVSKLTV KSRWQQGNVFSCVMHEALHNR FTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:19)	EPKSSDKTHTCPPCPAPEaaGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTEPTCVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTRYV VSVLTVLHQDLWNGKEYCKVSNKALPAP IEKTIKAKGQPREPQVYITLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN NYKTTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQ QGNVFSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGS GGGAAEPVEDNsINFVAMKFIDNTLYFI AEnDENGgsYFGKLESKLSVIRNLNDQV LFIDQGNRPLFEDMTDSDsRDNAPTIFI ISKYGDSPRGLAVTISVKsEKISTLSsE	7 AAEPVEDNsIN FVAMKFIDNTL YFIAEnDEN (SEQ ID NO:79)				YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSdSRDNAPR TIFIISKYGD QPRGLAVTISV KsEKISTLSsE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKVQFESSY GYFLASEKERD	8

F	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGG		NKIISFKEMPPDNIKDKSDIIFQRSV PGHDKVQFESSYEGYFLASEKERDLFK LILKKEDELGDRSIMFTVQNEDE (SEQ ID NO:63)					LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:97)	1 0
U	PSVFLFPKPKDITLMISRTPEV	0	SYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIQGNRP LFEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYKDSQP RGMAVTISVKVEKISTLSVENKIISFKEM NPPDNIKDKSDIIFQRSVPGHDKMQF ESSYEGYFLAVEKERDLFKLILKKEDEL GDRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCPPCPA PELLGGPSVFLFPKPKDITLMISRTPEVT CVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVHNAKT KPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWLNGKE YKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQ VYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGFYPSD IAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFF LYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHN HYTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:64)					YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISMYKDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDKSDI IFFQRSVPGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:100)	1 0
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG								
E	VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV								
-	SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN								
8	KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ								
7	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV								
4	KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY								
	KTTTPVLDSGFFLVSKLTVD								
	KSRWQQGNVFCSCVMHEALHNR								
	FTQKLSLSLSPGK (SEQ ID NO:1)								
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGG	0	ggggSYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFIQ GNRPLFEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMYK DSQPRGMAVTISVKVEKISTLSVENKIIS FKEMPPDNIKDKSDIIFQRSVPGHDN KMQFESSYEGYFLAVEKERDLFKLILK EDELGDRSIMFTVQNEDEPKSSDKTHTCP PCPAPELLGGPSVFLFPKPKDITLMISRT PEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDGVEVH NAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVLHQDWL NGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQP REPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWCLVKGF YPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHE ALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:65)					YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFI DQGNRPLFEDM TDSVDVRDNAPR TIFIISMYKDS QPRGMAVTISV KVEKISTLSVE NKIISFKEMNP PDNIKDKSDI IFFQRSVPGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:100)	1 0
U	PSVFLFPKPKDITLMISRTPEV								
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG								
E	VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV								
-	SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN								
8	KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ								
7	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV								
6	KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY								

	KTTPPVLDSGDSFFLVSKLTVD KSRWQGNVSCVMHEALHNR FTQKSLSPGK (SEQ ID NO:1)		GVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVSVLTVL HQDLNGKEYKCKVSNKALPAPIEKTISK AKGQPREPQVYTLPPSREEMTKNQVSLWC LVKGFYPSDIAVEWESNGQPNYKTTTP VLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQGNVSC SVMHEALHNYTQKSLSPGK (SEQ ID NO:66)				PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLAVEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:100)	1
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGG	0	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDLNGLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVSCVMHEALHNYTQKSLSPGK AAEPVEDNT INFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFID QGNRPLFEDMTDSDSRDNAPRTIFIISMY KDSQPRGMVATISVKSEKISTLSSENKII SFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYEGYFLASEKERDLFLKLILK KEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID NO:67)			AAEPVEDNTIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDENLE SD (SEQ ID NO:81)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFID DQGNRPLFEDM TDSdsRDNA TIFIISMYKDS QPRGMVATISV KSEKISTLSSE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLASEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:101)	1
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGG	0	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDLNGLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVSCVMHEALHNYTQKSLSPGK AAEPVEDNT INFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFID QGNRPLFEDMTDSDSRDNAPRTIFIISMY KDSQPRGMVATISVKSEKISTLSSENKII SFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYEGYFLASEKERDLFLKLILK KEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID NO:68)			AAEPVEDNTIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDENLE SD (SEQ ID NO:82)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFID DQGNRPLFEDM TDSdsRDNA TIFIISMYKDS QPRGMVATISV KSEKISTLSSE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLASEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:101)	1
F	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGG	0	EPKSSDKTHTCPPCPAPPELLGGPSVFLFP PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDLNGLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVSCVMHEALHNYTQKSLSPGK AAEPVEDNT INFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFID QGNRPLFEDMTDSDSRDNAPRTIFIISMY KDSQPRGMVATISVKSEKISTLSSENKII SFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYEGYFLASEKERDLFLKLILK KEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID NO:69)			AAEPVEDNTIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDENLE SD (SEQ ID NO:83)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFID DQGNRPLFEDM TDSdsRDNA TIFIISMYKDS QPRGMVATISV KSEKISTLSSE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLASEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:101)	1
U	PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV		PSVFLFPKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDLNGLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVSCVMHEALHNYTQKSLSPGK AAEPVEDNT INFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFID QGNRPLFEDMTDSDSRDNAPRTIFIISMY KDSQPRGMVATISVKSEKISTLSSENKII SFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYEGYFLASEKERDLFLKLILK KEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID NO:70)			AAEPVEDNTIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDENLE SD (SEQ ID NO:84)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFID DQGNRPLFEDM TDSdsRDNA TIFIISMYKDS QPRGMVATISV KSEKISTLSSE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLASEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:101)	1
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG		TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDLNGLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVSCVMHEALHNYTQKSLSPGK AAEPVEDNT INFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFID QGNRPLFEDMTDSDSRDNAPRTIFIISMY KDSQPRGMVATISVKSEKISTLSSENKII SFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYEGYFLASEKERDLFLKLILK KEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID NO:71)			AAEPVEDNTIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDENLE SD (SEQ ID NO:85)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFID DQGNRPLFEDM TDSdsRDNA TIFIISMYKDS QPRGMVATISV KSEKISTLSSE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLASEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:101)	2
E	VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV		VEVHNAKTKPREEQYNSTYRVV KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV VSVLTVLHQDLNGLNGKEYKCKVSNKALPAP IEKTSKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPN NYKTTTPVLDSGDSFFLVSKLTVDKSRWQ QGNVSCVMHEALHNYTQKSLSPGK AAEPVEDNT INFVAMKFIDNTLYFIAEDD ENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFID QGNRPLFEDMTDSDSRDNAPRTIFIISMY KDSQPRGMVATISVKSEKISTLSSENKII SFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYEGYFLASEKERDLFLKLILK KEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID NO:72)			AAEPVEDNTIN FVAMKFIDNTL YFIAEDDENLE SD (SEQ ID NO:86)	YFGKLESKLSV IRNLNDQVLFID DQGNRPLFEDM TDSdsRDNA TIFIISMYKDS QPRGMVATISV KSEKISTLSSE NKIISFKEMNP PDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD NKMQFESSYE GYFLASEKERD LFLKLILKKEDE LGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID NO:101)	

-	SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN	IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK			NO: 83)		TIFIISMYKDS	
8	KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ	NQVSLWCLVKGFYPSDIAEVESNGQPEN					QPRGMVATISV	
8	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV	NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ					KaEKISTLSaE	
9	KGFYPSDIAEVESNGQPENNY	QGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK					NKIISFKEMNP	
	KTTTPVLDSGSGFFLVSKLTVD	AAEPVEDNINFMVAMKFIDNTLYFIAEDD					PDNIKDTKSDI	
	KSRWQGNVFCSCVMHEALHNR	ENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFID					IFFQRSVPQGH	
	FTQKSLSLSPGK (SEQ ID	QGNRPLFEDMTDSDaRDNaPRTIFIISMY					NKMQFESSYE	
	NO:1)	KDSQPRGMVATISVKaEKISTLSaENKII					GYFLAaEKERD	
		SFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPQGH					LFKLILKKEDE	
		NKMQFESSYEGYFLAaEKERDLFKLILK					LGDRSIMFTVQ	
		KEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID					NED (SEQ ID	
		NO:69)					NO:102)	
F	EPKSSDKHTHTCPPCPAPELLGG	EPKSSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP	0		AAEPVEDNFIN		YFGKLESKLSV	1
U	PSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEV	PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV			FVAMKFIDNTL		IRNLNDQVLF	2
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTRV			YFIAEDDENLE		DQGNRPLFEDM	
E	VEVHNAKTKPREEQYNSTRV	VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP			SD (SEQ ID		TDSDaRDNaPR	
-	SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN	IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK			NO: 84)		TIFIISMYKDS	
8	KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ	NQVSLWCLVKGFYPSDIAEVESNGQPEN					QPRGMVATISV	
9	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV	NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ					KaEKISTLSaE	
0	KGFYPSDIAEVESNGQPENNY	QGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK					NKIISFKEMNP	
	KTTTPVLDSGSGFFLVSKLTVD	AAEPVEDNINFMVAMKFIDNTLYFIAEDD					PDNIKDTKSDI	
	KSRWQGNVFCSCVMHEALHNR	ENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFID					IFFQRSVPQGH	
	FTQKSLSLSPGK (SEQ ID	QGNRPLFEDMTDSDaRDNaPRTIFIISMY					NKMQFESSYE	
	NO:1)	KDSQPRGMVATISVKaEKISTLSaENKII					GYFLAaEKERD	
		SFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPQGH					LFKLILKKEDE	
		NKMQFESSYEGYFLAaEKERDLFKLILK					LGDRSIMFTVQ	
		KEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID					NED (SEQ ID	
		NO:70)					NO:102)	
F	EPKSSDKHTHTCPPCPAPELLGG	EPKSSDKHTHTCPPCPAPELLGGPSVFLFP	0		AAEPVEDNFIN		YFGKLESKLSV	1
U	PSVFLFPPPKPKDTLMISRTPEV	PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV			FVAMKFIDNTL		IRNLNDQVLF	0
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG	KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTRV			YFIAEDDENLE		DQGNRPLFEDM	
E	VEVHNAKTKPREEQYNSTRV	VSVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSNKALPAP			SD (SEQ ID		TDSdVRDNAPR	
-	SVLTVLHQDWLNGKEYKCKVSN	IEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSREEMTK			NO: 85)		TIFIISMYKDS	
8	KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ	NQVSLWCLVKGFYPSDIAEVESNGQPEN					QPRGMVATISV	
9	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV	NYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQ					KVEKISTLSVE	
1	KGFYPSDIAEVESNGQPENNY	QGNVFCSCVMHEALHNYTQKSLSLSPGK					NKIISFKEMNP	
	KTTTPVLDSGSGFFLVSKLTVD	AAEPVEDNINFMVAMKFIDNTLYFIAEDD					PDNIKDTKSDI	
	KSRWQGNVFCSCVMHEALHNR	ENLESDYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFID					IFFQRSVPQGH	
	FTQKSLSLSPGK (SEQ ID	QGNRPLFEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMY					NKMQFESSYE	
	NO:1)	KDSQPRGMVATISVKVEKISTLSVENKII					GYFLAVEKERD	
		SFKEMNPPDNIKDTKSDIIFQRSVPQGH					LFKLILKKEDE	
		NKMQFESSYEGYFLAVEKERDLFKLILK					LGDRSIMFTVQ	
		KEDELGDRSIMFTVQNEED (SEQ ID					NED (SEQ ID	
		NO:71)					NO:100)	

F	EPKSSDKTHTCPCPAPELLGG	0	EPKSSDKTHTCPCPAPELLGSPVFLFP		AAEPVEDNhIN	1	YFGKLESKLSV
U	PSVFLFPKPKDTLMISRTPEV		PKPKDTLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEV		FVAMKFIDNTL		IRNLNDQVLFI
S	TCVVVDVSHEDPEVKFNWYVDG		KFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRV		YFIAEDDENLE		DQGNRPLFEDM
E	VEVHNAKTKPREEQYNSTYRV		VSVLTVLHQDMLNGKEYKCKVSNKALPAP		SD (SEQ ID		TDSDVRDNAPR
-	SVLTVLHQDMLNGKEYKCKVSN		TEKTIKAKGQPREPQVYVTLPPSREEMTK		NO:86)		TIFTIISMKYDS
8	KALPAPIEKTISKAKGQPREPQ		NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPEN				QPRGMAVTISV
9	VYTLPPSREEMTKNQVSLSCAV		NYKTTTPVLDSDSGFFLYSKLTVDKSRWQ				KVEKISTLSVE
2	KGFYPSDIAVEWESNGQPENNY		QGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK				NKIIISFKEMNP
	KTTTPVLDSDSGFFLYSKLTVD		AAEPVEDNhIN FVAMKFIDNTLYFIAEDD				PDNIKDTKSDI
	KSRWQQGNVFSCVMHEALHNR		ENLES DYFGKLESKLSVIRNLNDQVLFI				IFFQRSVPBGHD
	FTQKSLSLSPGK (SEQ ID		QGNRPLFEDMTDSDVRDNAPRTIFIISMY				NKMQFESSSYE
	NO:1)		KDSQPRGMAVTISVKVEKISTLSVENKII				GYFLAVEKERD
			SFKEMNPPDNIKDTKSDI IFFQRSVPBGHD				LFLKILKKEDE
			NKMQFESSSYEGYFLAVEKERD LFKILK				LGDRSIMFTVQ
			KEDELGDRSIMFTVQ NED (SEQ ID				NED (SEQ ID
			NO:72)				NO:100)

Tabla 2. Secuencias de nucleótidos de los polipéptidos respectivos de la Tabla 1.

	Polinucleótido 1	Polinucleótido 2	Polinucleótido 3
F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACACACATGCCCCA	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACACACATGCCCCACCGTGCCC	
U	CCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCCTGGGGGACCGTCA	AGCACTGAACCTCCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC	
S	GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTC	CAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTC	
E	ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	ACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAA	
-	GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC	GTTCAACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGA	
4	AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC	CAAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC	
2	AAGACAAAGCCCGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	AGCGTCTCACCGTCTCTGCACCGACTGGCTGAATGGCAAGGA	
2	TACCGTGTGGTCAGGCTCTCACCGTCTGCACCG	GTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG	
	TCTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTC	AGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGACGCCCGAGAAACCAAG	
	GTCAACAAAGCCCTCCAGCCGCCCATCGAGAAAACC	GTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGTAGACCAAGAACCA	
	ATCTCCAAAGCCAAAGGACGCCCGGAGAACCAACG	GGTCAGCCTGTGGTGCCTGGTCAAAGGTTCTATCCCCAGCGACA	
	GTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC	TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAAACAATAC	
	AAGAACCAGGTCAGGCTGAGCTGCGCGTCAAAGGC	AAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGTCTTCTTCTCT	
	TTTATCCCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA	
	AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCC	ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGTCATGAGGCTCTGCACAACAC	
	CCCGTGTGACTCCGACGGCTCCCTTCTTCTCCGTG	TACACGCAAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGTAAAGCTGCTGA	
	AGCAAGCTCACCGTGGACAAGACAGTGGCAGCAG	ACCCGTGGAAGATAATTCTATTAATTTTGTGGCCATGAAGTTCA	
	GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGTCATGAGGCT	TTGATAATACTCTGTAATTTTCATTCGCCCAAGATGATGAAACGAC	
	CTGCACAAACCGGTTACGCGAAGAAGGCTCTCCCGT	GACGACGATAAATAATTCGGAAAACCTGGAGTCCAAGCTGAGCGT	
	TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GATCAGGAACCTGAATGAGGATGATGCCGACAGCAGCAGGGAT	
		AAACGCTCCCGGACAATCTTCATCATCTCCAAGTACGGCGATTC	
		CCAGCCCCAGGGACTGGCCGTGACCATCAGCCTGAAATCTGAGA	

		AGATCTCCACCCCTGAGCTCCGAAAAACAAGATCATCAGCTTCAAG GAGATGAACCCCCCGACAAACATTAAGGACACCAATCCGACAT CATCTTCTCCAGAGATCCGTGCCCGGCCACGACAAACAAAGTGC AGTTCGAGTCTCTCCTACGAGGGCTACTTTCTGGCTCCGAA AAAGAAAGGACCTGTTCAAGCTGATCCTGAAGAAGGAGGACGA ACTGGGGACAGGAGCATCATGTTTACCGTGCAAGACGAGGACA TCATGTTACCGTGCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:133)	
F	GAGCCCCAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC	GAGCCAAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCC	
U	CCGTGCCACGACTGAACCTCTCTGGGGGACCGGTCA	AGCACTGAACTCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCC	
S	GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTC	CAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCCGAGGTC	
E	ATGATCTCCCGGACCCCCGAGGTCACATGCGTGGTG	ACATGCGTGGTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAA	
-	GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC	GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA	
4	AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC	CAAGCGCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC	
2	AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	AGCGTCTCACCGTCTCTGACACGAGACTGGCTGAATGGCAAGGA	
3	TACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTCTGACCCAG	GTACAAGTGAAGGTCTCAACAAAAGCCCTCCCAGCCCCCATCG	
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC	AGAAAACCATCTCCAAGCCAAAAGGGCAGCCCCGAGAACACAG	
	TCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACC	GTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA	
	ATCTCAAAGCCAAAGGCAGCCCCGAGAACCCACAG	GGTCAGCCTGTGGTCCCTGTGTCAAAGGCTTCTATCCCAGCGACA	
	GTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC	TCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCCGGAGAACAACTAC	
	AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCGCGTGGCGCTCAAAGGC	AAGACACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT	
	TTCTATCCCAGCCACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAGGGGA	
	AATGGGACGCCGGAACAACTACAAGACCCACGCCT	ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCAC	
	CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCGTG	TACACGAGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGCTGTGA	
F	AGCAAGCTCACCGTGGACAAGACGAGGTGGCAGCAG	ACCCGTGGAAGATAATGCCATTAATTTTGTGGCCATGAAATTCA	
	GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT	TCGATAACACCCCTGTACTTTATTGCCGAGGATGATGAAAATGAT	
	CTGCACAACCGGTTACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG	GATGATGACAAAATACTTCGGCAAACTGGAATCCAAGCTGTCCGT	
	TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GATCAGGAACCTGAATGATCAGGTGTGTTTCATTGACCCAGGGCA	
		ACCGCCCTCTGTCGAGGACATGACCCGATTCCGATGCCAGGGAC	
		AACGCACCCCGGACCATCTTCATCATCTCTAAGTACGGAGACTC	
		CCAGCCAAAGGGCCTGGCCGTGACCCATCTCCGTGAAGGCCGAGA	
		AAATTTCCACCCCTGTCCGCCGAAAAACAAAATCATCTCCTTCAAA	
		GAGATGAACCCCCCGACAAACATCAAGGACACCAATCCGACAT	
		CATCTTCTTCCAGCGTCCGTGCCCGGCCACGACAAACAAAGTGC	
		AGTTCGAGTCCAGTCTCTACGAGGGCTACTTCTTGGCCCGCGAA	
		AAGGAAAGGACCTGTTCAAGCTGATCCTGAAGAAGGAGGACGA	
		GCTGGGTGACAGGAGCATCATGTTTACCGTGCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:134)	

F	GAGCCCAAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCC	GAGCCCAAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCC
U	CCGTGCCCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC	AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC
S	GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTC	CAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTC
E	ATGATCTCCGACACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	ACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAA
-	GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC	GTTCAACTGGTAGCTGAGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
4	AACCTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC	CAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACACAGCACGTACCCGTGTGGTC
2	AAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	AGCGTCTCACCGTCTGCACCGACTGGCTGAATGGCAAGGA
4	TACCGTGTGTGTCAGCGTCTCTACCGTCTCTGACCCAG	GTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCG
	GACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC	AGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGACGCCCGAGAACACACAG
	TCCAACAAAGCCCTCCAGGCCCTCATCGAGAAAACC	GTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA
	ATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG	GGTCAGCCTGTGTGCTCGTCAAGGCTTCTATCCAGCGACA
	GTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC	TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTAC
	AAGAACAGGTACAGCCTGAGCTGGCGCGTCAAAGGC	AAGACCAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGTCCCTTCTTCT
	TTCATATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	CTACAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGAGGTGGCAGCAGGGGA
	AATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCCT	ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCAACACCAC
	CCCGTGTGGAATCCGACGCGTCTTCTTCTCTCGTG	TACACGAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
	AGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG	GCTGCTGAACCCGTGGAAAGATAATGTGATCAATTTTGTGGCCAT
	GGGAACGTCTTCTCATGCTCCCGTGCATGAGGCT	GAATTTTATTGACAACACCCCTGTATTTTCATGCCCGAAGATGATG
	CTGCACAACCGGTTACGCAGAGAGCCCTCTCCCTG	AAAACGATGATGATATAAGTACTTTTGGAAAACTGGAATCAAAG
	TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	CTGAGCGTGATCCGGAACCTGAATGATCAGGTGCTGTTTCATCGA
		CCAGGGCAACAGGCCCTGTTTTGAGACATGACCGACTCCGACG
		TGAGGGACAACGCTCCCCGGACCAATTTTCATCATCTCTAAGTAC
		GGGCACAGCCAGCCAGGGACTGGCCGTGACCATTTCCGTGAA
		GGTGAGAAAGATTTCACACTGTCGTGGAGAACAAAAATCATCT
		CTTCAAAGAGATGAACCCCCCGACAACATCAAAGACACAAAA
		AGCGATATTATCTTCTCCAGCGTCTGTGCCCGGCCACGACAA
		CAAGGTGCAGTCGAGAGCTCCAGTACGAGGGCTACTTCTTGG
		CCGTGGAGAAAGGACCTGTTCAAACCTGATTCTGAAGAAG
		GAGGACGAACCTGGGGACAGGTCCATCATGTTTACCCGTGCAGAA
		TGAAGAC (SEQ ID NO:135)
F	GAGCCCAAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCC	GAGCCCAAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCACCGTGCCCC
U	CCGTGCCCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTC	AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC
S	GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTC	CAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGACCCCGAGGTC
E	ATGATCTCCGACACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	ACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAA
-	GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC	GTTCAACTGGTAGCTGAGCGGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
4	AACCTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC	CAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAAACAGCACGTACCGTGTGGTC
4	AAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	AGCGTCTCACCGTCTGCACCGACTGGCTGAATGGCAAGGA
1	TACCGTGTGTGTCAGCGTCTCACCGTCTGACCCAG	GTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG
	GACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC	AGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGACGCCCGAGAACACACAG
	TCCAACAAAGCCCTCCAGGCCCTCATCGAGAAAACC	GGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA
	ATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG	GGTCAGCCTGTGTGCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGGACA
	GTGTACACCCCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC	TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGCAGCCCGGAGAACAACTAC
	AAGAACAGGTACAGCCTGAGCTGGCGCGTCAAAGGC	AAGACCAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGTCTCTTCTTCT
	TTCATATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	CTACAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGAGGGGA

AATGGGCGCGGAGAAACAATAAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCCGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAAACCGGTTACGCAGAAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	ACGTCTTCTCATGTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACACCAC TACACGAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA GGAGATGACGACGACAAGTACTTTGAAAAGCTGGAGAGCAAGCT GAGTGTATCAGGAACCTGAACACCAAGGTGCTGTTTATCGACC AGGCAATAGGCACCTGTTTGAGGATATGACAGATTCCGACGTG AGGACAACGCTCCCGGACCATCTTATATCAGTAAGTATGG CGACTCCCAGCAAGGGCCTGGCTGTGACCATCAGCGTAAAG TGGAGAAGATTAGCACACTGTCCGTGGAGAACAAAGATCATCTCC TTCAAGGAGATGAACCCCCCGGACAAATCAAGACACCAAGTC CGACATCATTTTCCAGAGGTCCTGACGAGTCCGACACCAACA AAGTGCAGTTCAGTCTCTCTTACGAGGCTACTTCTCTGGCC GTGAAAAGAGCGGACCTGTTCAAGCTGATCCTGAAGAAGGA GGACGAGCTGGGGACAGGAGCATCATGTTACCCGTGCAGAACG AGGAC (SEQ ID NO:136) GAGCCCCAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCC CAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCGAGGTC ATATCGTGGTGGACCTGAGCCACGAAGACCTCGAGGTCAA GTTCAACTGTGACGTGACGGCGTGGAGGTGCAATATGCCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGTC AGCTCTCTACCTCTCTGCAACAGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAAGTGAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GTTCAGCTGTGGTGGCTTCTGTAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAGAGCAATGGGCGAGCCGGAGAACACTAC AAGACCAAGCTCCGCTGCTGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACCTCTCTCATGTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACACCAC TACACGAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA GCTGCTGAACCGTGAAGATAATGTGATCAATTTTGTGGCCAT GAAATTTATTGACAACACCTGTATTTTCATCGCCGAGATGATG AAAACGATGATGATAAGTACTTTGGAAAACTGGAATCAAAG CTGAGCGTGATCCGGAACCTGAATGATCAGGTGCTGTTCATCGA CCAGGGCAACAGGCCCCCTGTTTGAGGACATGACCGACTCCGACG TGAGGGACAACGCTCCCGGACCATTTTCATCATCTCTATGTAC AAGGACAGCCAGCCAGGGGTATGGCCGTGACCATTAGCGTGAA GGTGGAGAAGATTAGCACACTGTCCGTGGAGAACAAAATCATCT CCTTCAAGGAATGAACCCCCCGGACAAATCAAGACACCAAG AGCGACATCATCTTCTTCCAGAGGAGCGTCCCGGGCAGCAGCAA CAAATGCAGTCCGAATCCAGTCTTACGAGGCTACTTCTCTGG CCGTGGAGAAAGAGAGGACCTGTTCAAGCTGATCCTCTGAAGAAG GAGGACGAGCTGGGGACAGGAGCATGTTTACCCGTGCAGAA CGAGGAC (SEQ ID NO:137)
F U S E - 4 4 2	GAGCCCCAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCA CCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAGGACACCTC ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAATT AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGTCAGGTCCTTACCGTCTTGACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAAACAAAGCCCTCCAGCCGCCATCGAGAAAAC ATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACCAGTCAAGCTGAGCTGCGCGGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC AATGGGCAAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCCT CCGGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAAACCGGTTACGCAGAAAGAGCCTCTTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)

F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCA	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCA
U	CCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA	AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCCCC
S	GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCTC	CAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTC
E	ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	ACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAA
-	GTGGACGTGAGCCACGAACACCTGAGGTCAATTC	GTTCACCTGTGACGTGGACGGGTGGAGGTGATAATGCCAAGA
4	AACCTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCC	CAAAAGCCGGGAGGAGCAGTCAACAGCAGTACCGTGTGGTC
6	AAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTCAACAGCAGG	AGCGTCTCACCGTCTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA
2	TACCGTGTGGTGAGCGTCTACCGTCTCTGCAACAG	GTACAAGTCAAGGTCTCCAAAGAACCCCTCCAGCCCCATCG
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAAGTGAAGGTC	AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGAGCCCGGAGAACACAG
	TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACC	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA
	ATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAACAG	GGTCAGCCTGTGGTCCCTGGTCAAAAGGCTTCTATCCAGCGACA
	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC	TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACACTAC
	AAGAACAGGTACAGCTGAGCTGCGCGTCAAAAGC	AAGACACGCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT
	TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	CTACAGCAAGCTCACCGTGGAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA
	AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCT	ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGATGAGGCTCTGCACACCA
	CCGTGCTGAGTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCGTG	TACACGCAAGAGCCCTCCTCCTGTCTCCGGGTAAA
	AGCAAGCTCACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAG	GCTGTGAACCTGTGGAAGATAATGTGATCAATTTCTGTGGCCAT
	GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGATGAGGCT	GAATTCTATGACAACACCTGTACTTTCATCGCTGAAGATGATG
	CTGCACAACCGGTTACGCGAGAAGACCTCTCCCTG	AAAACATCGACGAGGACTATTTCCGAAAACCTGAAAGCAAACTG
	TTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	AGCGTGATCAGGAACCTGAACGACGAGGCTGTTTATCGACCA
		GGCAACAGGCCCTGTTCGAAGATATGACCAGCAGCAGCTCA
		GGGACACGCTCTTAGAACAACTTTCATCATCTCCAAGTACGGC
		GACTCCAGCCCAAGGGACTGGTGTGACCATTTCCGTGAAAGT
		GGAGAAGATCTCCACACTGAGCGTGGAACCAAAATCATCTCCT
		TCAAGGAGATGAACCCCGCCGACAAACATTAAAGACACCAAAAGC
		GATATCATCTTCTTCCAGAGGAGTGTGCCCGGCCACGATAACAA
		AGTGCACTTCGAGAGCTCCTCTACGAGGATATCTTCTGTGCCG
		TCGAAAAGGAGAGGACCTGTTCGAAGCTGATCCTGAAGAAGGAG
		GACGAGCTGGGGACAGATCAATTATGTTTACCCGTGCAGAAATGA
		GGAC (SEQ ID NO:138)
F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCA	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCA
U	CCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA	AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTCTCTCCCC
S	GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCTC	CAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTC
E	ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	ACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAA
-	GTGGACGTGAGCCACGAACACCTGAGGTCAATTC	GTTCACCTGTGACGTGGACGGGTGGAGGTGATAATGCCAAGA
4	AACCTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCC	CAAAAGCCGGGAGGAGCAGTCAACAGCAGTACCGTGTGGTC
8	AAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTCAACAGCAGG	AGCGTCTCACCGTCTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA
0	TACCGTGTGGTGAGCGTCTACCGTCTCTGCAACAG	GTACAAGTCAAGGTCTCCAAAGCCAAAGGAGCCCGGAGAACACAG
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAAGTGAAGGTC	AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGAGCCCGGAGAACACAG
	TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACC	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA
	ATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAACAG	GGTCAGCCTGTGGTCCCTGGTCAAAAGGCTTCTATCCAGCGACA
	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGGATGACC	TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCCGGAGAACACTAC
	AAGAACAGGTACAGCTGAGCTGCGCGTCAAAAGC	AAGACACGCTCCCGTGGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT
	TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA

AATGGGCGCGGAGAAACAACACTCAAGACCACGCCT CCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAGAGAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCCGGTTACGCAGAGAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAG (SEQ ID NO:114)	ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGATGAGGCTCTGCACACCAC TACACGCAGAAAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAA GCTGTGAACCTTGGAAGATAATCTATTAACCTTCGTGGCCAT GAAATTATCGATAACTCTGTACTTATCCTCCGGAAGATGATG AAATGACGACATGACAAGTACTTCCGTAAACTGGAGTCCAAG CTGTCCGTGATCAGGAACCTGAATGATCAGGTGCTGTTCATTGA CCAGGCAACAGGCCCTGTTTGGGATATGACCGACTCCGACT CTAGAGATAACGCCCCCGAACAACTTTCATCATCAGTATGTAC AAGGACTCCAGCCCGAGGGAATGGCTGACCATTAGCGTGAA GTCCGAGAAGATTAGACCCCTGTCTCCGAGAACAAAGATCATCT CCTTCAAGAGATGAACCCCCCGACAACATCAAGACACCAAG AGCGACATCATCTTCTTCCAGAGGAGCGTCCCGGCCATATAA CAAAATGCAGTTCGAAAGCTCCTCTACGAGGGCTACTTCTCTGG CATCCGAAAAGGAAAGGACCTGTTCAAACTGATCCTGAAGAAG GAGGATGAGCTGGGGACAGGTCCATCATGTTACCCGTCCAGAA CGAGGAC (SEQ ID NO:139)
F GAGCCCAATCTTCTGACAAAACACACATGCCCA U CCGTGCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA S GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTC E ATGATCTCCGACCCCCGAGGTACATGCGTGGTG - GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC 4 AACTGGTACGTGACGGCGTGGAGTGCATAATGCC 8 AAGACAAAGCCCGGAGGAGCAGTACAACAGCACG 1 TACCGTGTGTCAGCGTCTCTACCGTCTCTGCACCG GACTGGTGAATGGCAAGGATACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGGCCCATCGAGAAAAC ATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACAGCCTGAGCTGGCGCGTCAAAGGC TTCTATCCCAAGCACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC AATGGGCAAGCCGAGAACAACTACAAGACCAACGCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCGTG AGCAAGTCAAGGTGGACAAGAGAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACAACCCGGTTACGCAGAGAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAG (SEQ ID NO:114)	GAGCCCAATCTTCTGACAAAACACACATGCCCA AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTTCCCCC CAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTC ACATCGTGGTGGACAGTGAAGCCAGAACCCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGAGCGCGGTGGAGTGATATAATGCCAAGA CAAAGCCCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCTCACCGTCTGCACAGGAGTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTCAAGTCTTCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGAGGCCCGGAGAACACAG GTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGACCA GGTCAGCCTGTGTGCTGTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGAGCCCGGAGAACACTAC AAGACACGCCCTCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT CTACAGCAAGTCAACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGTCCGTGATGATGATGAGGCTCTGCACACCCAC TACACGCAGAAAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAG GCTGTGAACCTGTGGAAGATAATGCCATTAATTCGTGGCCAT GAAATTCAATTGACAACACCCCTGATCTCATCCTCCGAGGATGATG AGAACGACGACGACGATAAATAATTCGAAAAGCTGGAGTCCAAG CTGAGCGTGCATCAGGAACCTGAATGATCAGGTGCTGTTCATTGA CCAGGCAACAGGCCCTGTTTGGAGATATGACCGACAGCGACG CCAGGATAACGCTCTAGAACAACTTTCATCATCTCTATGTAC AAGGACTCCAGCCCGAGGGAATGGCTGTGACCATTTCCGTGAA GGCCGAGAAGATTCCACCCCTGTACGCCGAAAACAAAGATCATCT CCTTCAAAGAGATGAACCCCCCGACAACATCAAGACACCAAA TCCGACATCATCTTCTTCCAGCGCAGCGTGGCCCGGACATATAA CAAAATGCAGTTCGAAAGCTCCTCTACGAGGGCTACTTCTCTCG CAGCAGAAAAAGAAAGGACCTGTTCAAGCTGATCCTGAAGAAG

		GAGGACGAGCTGGGGACAGAAGCATCAIGTTCACCGTGCAGAA CGAAGAC (SEQ ID NO:140)	
F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCC	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGGCC	
U	CCGTGCCAGACCTGAACCTCCIGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCC	AGCACCTGAACCTCCIGGGGGACCGTCAGTCTTCTTCCCC	
S	GCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTC	CAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCCGAGGTC	
E	ATGATCTCCCGACCCCGAGGTCATGCGTGGTG	ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTTGAGGTCAA	
-	GTGACGTGACCAAGAACCTTGAGGTCAAGTTC	GTTCAACTGGTACGTGACGGCGTGAGGTGCAATAATGCCAAGA	
4	AACCTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC	CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC	
8	AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	AGCGTCTCACCGTCTCTGCACAGGACITGGCTGAATGGCAAGGA	
4	TACCGTGTGGTCAGCGTCTCTACCGTCTGCACCAAG	GTACAAGTGAAGGTCCTCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCG	
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC	AGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAACAG	
	TCCAACAAGGCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACC	GTGTACACCTGCCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA	
	ATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACCAACAG	GGTCAGCCGTGTGGTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGACA	
	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC	TCGCCGTGGAGTGGGAGACAAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC	
	AAGAACAGGTACGCTGAGCTGGCCGTCAAAGGC	AAGACCAGCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCT	
	TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA	
	AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCT	ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACCCAC	
	CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCGTG	TACACGCAGAAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA	
	AGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG	GCTGTGAACCTGTGGAAGATAATGTGATCAATTCGTGGCCAT	
	GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT	GAAGTTCATTGACACACCCCTGTACTTCAICGCTGAAGATGATG	
	CTGCACAACCGGTTACGCGAGAAGAGCCCTCTCCCTG	AAAACGACGATGATGATAAGTACTTCGGAAGCTGGAGTCCAAAG	
	TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	CTGAGCGTGATTAGGAACCTGAATGACCAGGTGCTGTTCATTGA	
		CCAGGGCAACAGGCCCTCTTTGAGGATATGACCGACTCCGATG	
		TGAGGGACAACGCCCTAGAACAACTTTCATCATCTCCAAGTAC	
		GGCGACTCCGGAGCAAGGGGACTGGCTGTGACCAATTCGGTGAA	
		AGTGGAGAAGATTTCCACCTGTCCGTGGAGAACAGATCAATT	
		CCTTCAAGAGATGAACCCCCCAGACAACATTAAGGACACAAAG	
		AGCGATATCATCTTCTTCGAGCGGATGTGCCCGGGCATTTCTGG	
		AAAAGTGCAGTTCGAGTCTCTCTCTACGAGGTTACTTTCTGG	
		CCGTGAAAAGGAAGGACCTGTTCAAGCTGATCTCTGAAGAAG	
		GAGGACGAGCTGGGGACAGATCCATCAIGTTCACCGTGCAGAA	
		TGAGGAC (SEQ ID NO:141)	

F U S E - 4 8 5	GAGCCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACATGCCCCA CCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA GTCCTTCTCTTCCCCCAAACCCAGGACACCTC ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGTCAAGTTC 4 AACTGGTACGTGACGGCGTGGAGTGCATAATGCC 8 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACACAGCAG 5 TACCGTGTGGTACAGTCTTACCGTCTGACACAG GACTGGTGAATGGAAGGAGTACAAGTCAAGTTC TCCAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAAC ATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACACAG GTGTACACCTTGCCCCATCCGGGAGAGATGACC AAGAACAGGTAGCTGAGTGCCTGCTCAAAGGC TTCATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTCG AGCAAGCTACCGTGGACAAGAGAGGTGGCAGCAG GGGAAGCTTCTCTAAGTCTCCGTGATGATGAGGCT CTGCACAAACCGGTACGCGAGAAGAGCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GAGCCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACATGCCCCA AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCC CAAAACCCAGGACACCTCTATGATCTCCGGACCCCGAGGTC ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCTTACCGTCTGACACCGAGGTGGTGAATGGCAAGGA GTACAAGTCAAGTCTTCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAG GTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGTGGTGGTGGTCAAGGCTTCTATCCACGCGACA TCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACCACTAC AAGACCAGCCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCT CTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGCAGGAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTAAGTCTCGTGGTGAATGATGAGGCTCTGCAACACCAC TACACGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA CTGTGTGAACCCGTGGAAGATAATGTGATCAATTCGTGGCCAT GAAGTTCATTGACAACACCTGTACTTCTATCCCGAAGATGATG AAAACTGAACAGGACTACTTCGGAACACTGGAATCCAACTG AGCGTGAATCAGGAACCTGAACGACGAGGTGTTCTATCGACCA GGGCAATCGCCCCCTCTTTGAGGACATGACCGACTCCGACGTCC GGGACAACGCTCCAGGACCATCTTCTATCTCTCAATGATACAA GACTCCAGCCAAAGGCAATGGCGTGACCATCTCCGTCAAGGT GGAGAAGATCTCCACCTCTGCTCGTGGAAAAACAAGATCACTCTCT TCAAAGAGATGAACCCCTCCGACACATCAAGACACAAAAATCC GACATCACTTCTTCCAGCGCTCCGTGCTGGCAGCAGCAACAA AATGCACTTCGAATCTCTCTCTACGAGGCTACTTCTCTGCGCG TCGAAAAAGAAAGAGACTTGTTCAGCTCATCTCTCAAGAGGAG GACGAGCTCGGGACAGGTCAATCAATGTTTACCGTGGCAGAACGA GGAC (SEQ ID NO:142)	
F U S E - 4 8 6	GAGCCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACATGCCCCA CCGTGCCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA GTCCTTCTCTTCCCCCAAACCCAGGACACCTC ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC 4 AACTGGTACGTGACGGCGTGGAGTGCATAATGCC 8 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCAGCAG 5 TACCGTGTGGTACAGTCTTACCGTCTGACACAG GACTGGTGAATGGAAGGAGTACAAGTCAAGTTC TCCAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAAC ATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACCAAG GTGTACACCTTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACAGCTGAGTGCCTGAGCTCAAAGGC TTCATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC	GAGCCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACATGCCCCA AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCC CAAAACCCAGGACACCTCTATGATCTCCGGACCCCGAGGTC ACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCTTACCGTCTGACACCGAGGTGGTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGAAGTCTTCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAAACCATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAG GTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTACAGCTGTGGTGGTGGTCAAGGCTTCTATCCACGCGACA TCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGAGCCCGGAGAACCACTAC AAGACCAAGCTCCGTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTCT CTACAGCAAGCTACCGTGGACAAGCAGGAGGTGGCAGGAGGGA	

	AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGACGAGTGGCAGCAG GGAAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAACCCAC TACACGAGAAGAGCCTCTCCTCTGTCTCCGGGTAAA GCTGTGAACCCGTGGAAGATAATGTGATCAATTCGTGGCCAT GAAGTTATTGACAACACCTGTACTTCTATCGCGAAGATGATG AAAACGGACCCCTGGGAGTGAAGGGAGGATATCTCGAAAGCTG GAGAGCAAGCTGAGCGTGTGATCAGGAATCTGAACGACCAAGGCTG GTTCAITCGACCAAGGGCAACAGGCCCTGTTTCGAGGACATGACAG ACAGTGACGTGAGGGACAAACGCCCTCCGGACCATCTTTCATCATC AGTAITGACAAGGACTCCAGCCCAAGGGGCAATGGCCGTGACCAT CTCCGTGAAGTGGAGAAAATCAGCACACTGAGCGTGGAGAACA AGATCATCTCTTCAAGGAGATGAACCCCTCCGACAACTCAAA GACAAAAATCCGACATCATCTTCTTCCAGAGGAGCGTGCCCGG CCACGACAACAAAATGCAATTCGAAATCCAGTCTCTACGAGGGCT ACTTCTCGCGTCTGAAAAGGAAAGGACCCTGTCAAGCTCATC CTGAAGAAGGAGACGAGCTGGGGACAGGAGCATCATGTTTCAC CGTCCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:143)	
F U S E - 4 8 7	GAGCCAAAATTTCTGACAAAACCTACACATGCCCCA CCGTGCCACGACCTGAACTCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCTCCAAAACCCAAAGGACACCTC ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGCGCTGGAGGTGCAATAATGCC AAGACAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAACACGACG TACCGTGTGGTACGCTCTACCGTCTCTGACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTC TCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAAC AICTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTTGCCTCCATCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTACGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATGCGCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCCAGCCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGCAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GAGCCAAAATTTCTGACAAAACCTACACATGCCCCA AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCC CAAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTC ACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAA GTTCAATGTTACTGTGACGCGCTGGAGGTGCAATAATGCCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGGCTCTCACCGTCTCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCTGTGGTCCCTGCTGTAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCGAGCCGGAGAACCACTAC AAGACCACGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAACCCAC TACACGAGAAGAGCCTCTCCTCTGTCTCCGGGTAAA GCTGTGAACCCGTGGAAGATAATGTGATCAATTCGTGGCCAT GAAGTTATTGACAACACCTGTACTTCTATCGCGAAGATGATG AAAACGTGATATGCTCTGCGTTCCTGAGGCTTCTGAGCCCGAGGCTAT TTTGAAAGCTGGAGAGCAAGCTGTCCGTGATCCGCAACCTGAA CGACAGGTGCTGTTCATCGACCAAGGGAACAGGCCCTCTGTTCG AGGACATGACCGACTCTGACGTGAGGACAACGCCCTCCAGGACA ATCTTCATCATCTCCATGTACAAGGACTCCCGACCAAGGGGCA GGCGGTGACCATCTCCGTGAAGGTGGAGAGATCTCCACCTGA GCGTGGAGACAAGATCATCAGTTCATGAGGAGATGAACCCCCC GACAACATCAAGACACAAAATCCGACATCATCTTCTTCCAGAG GAGCGTGCCTGGCCACGACACAAAATGCAATGCAATTGAGTCTCTCT CCTACGAGGGCTACTTCTCTGCGCTCGAAAAGGAAAGGACCTG	

	TTCAAGCTGATCTCTGAAGAAGGAGGACGAGCTGGGCGACAGGTC AATTATGTTACCGTGCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:144)	
F U S E - 4 9 9	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACATGCCCCA CCGTGCCAGACACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCGCCAAAACCCAGGACACCCCTC ATGATCTCCGGACCCCGAGGTCAATGCGTGGTG GTGACGTGAGCCAGGAGACCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGGTCAGGCTCTCACCGTCTGCACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTC TCCAAACAAGCCCTCCAGCCCGCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTCAAGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATGCGCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAGACCACGCGCT CCCGTGTGGAATCGGACGGCTCCTTCTTCTCTCGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGCGAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GCTGCTGAACCTGTGGAAGATAATGTGATCAATTTCTGGCCAT GAAGTTCATTGACAACACCCGTACTTCACTGCTGAAGATGATG AAAACCTGGAGTCCGACTACTTCGGAATACTGGAATCCAAACTG AGCGTGATCCGGAACCTGAACGATCAGGTGCTGTTCATCGACCA GGGCAATCGGCCTCTGTTTGGAGACATGACCGACAGCGACGTGA GGGATAACGCTCTAGGACCACTTTCATCATCTCCATGTATAAG GACTCCAGCAAGGGCATGCGCGTGACCATCTCCGTGAAAGT GGAGAAGATCTCCACACTGTCCGTGGAAAAACAAGATCATCTCCT TCAAAGAGATGAACCCCGCCGACAACTCAAAGACACAAAAAGC GATATTATCTTCTCCAGCGGAGGTGCCCGGACGACACAA GATGCAGTTCGAAAGCTCTCTCTACAGGGATATTTCTGGCCG TCGAAAAGGAAAGGACCTGTTCAAACCTGATTCCTGAAGAAGGAG GACGAGCTGGGGACAGAAGCATCATGTTTCAACCGTGCAGAACGA GGAC GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACATGCCCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCTCCCCC CAAAACCCAGGACACCTCATGATCTCCCGGACCCCGAGGTC ACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAGACCCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCTCTACCGTCTCTGCACCGAGACTGGTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGCAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGTGGTCCCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC AAGACCAGCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGCAGGTTGGCAGCAGGGGA ACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGCAAGAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:145)

F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTACACATGCCCCA	TACTCGGCAAGCTGGAGTCCAAAGCTGTCCGTGATCCGGAACCT
U	CCGTGCCAGACCTGAACCTCTGTGGGGACCGTCA	GAACGACAGGTGCTGTTCATCGACACGAGCAACAGGCTCTCT
S	GCTTTCCTTCCCCCCTAAACCCAGGACACCTC	TCGAGATATGACCGACTCCGACGTGAGGATAACGCTCCAAGG
E	ATGATCTCCGGACCCCCGAGGTACATGCGTGGTG	ACAACTTCATCATCTCCATGTACAAGGACTCCAGCCCCAGGGG
-	GTGGACGTGACCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC	AATGGTGTGACCAATTTCCGTGAAAGTGGAGAAGATTAGACCCC
5	AACGTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC	TGAGCGTGGAGAACACAGATCATCTCCTCAAGAAATGAAACCCC
0	AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAG	CCCGACAACATCAAGACACCAATCCGACATCATCTTCTTCCA
0	TACCGTGTGTCAGCTCCTCACCGTCTCTGCCACAG	GAGTCCGTGCTTGGCCACGATAACAAATGCAGTTCGAGTCTT
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC	CCTCTACGAGGGCTACTTCTTGGCAGTCGAAAAGGAGAGGGAC
	TCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAC	CTGTCAAGCTCATCTCTGAAGAAGGAGGACGAGCTGGGGGACAG
	ATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACCAAG	ATCCATCATGTTACCGTGCAGAACGAGGACGAGCCCCAAATCTT
	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC	CTGACAAAACCTCACACATGCCACCCGTCGCCAGCACCTGAACTC
	AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCCCGTCAAGGCG	CTGGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCCCCTCAAAACCCCAAGGA
	TTCTATCCCACGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGC	CACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTGG
	AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCT	TGGACTGAGCCACGACACCCCTGAGGTCAAGTTCACTGTATC
	CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTG	GTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAGCCGCGGGA
	AGCAAGCTACCGTGGACAAGACGAGGTGGCAGAG	GGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTCAGCGTCCCTACCG
	GGGAACGTCTTCTCATGTCTCGTGTGATGATGAGCT	TCCGTGACCAAGGACTGGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCCAAG
	CTGCACAACCGGTTACGCGAGAGAGCCCTCTCCCTG	GTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCACTCTC
	TCCTCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	CAAAGCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCG
		CCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTACGCTGTGG
		TGCCGTGGTCAAAGGCTTCTATCCCAGGACATCGCCGTGGAGTG
		GGAGACCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAGACCACGCCCTC
		CCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC
		ACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCATG
		CTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACACCACTACACGCAAGA
		GCCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA (SEQ ID NO:146)

F U S E - 5 0 1	GACGCTCACAATCCGAAGTGGCACACAGGTTTAAG GACCTGGAGAGAAGAACTTCAAAGCCCTGGTGTG ATTGCAATTTGCCAGTATCTGACGAGTGTCCCTTT GAGGACCACGTGAAGCTGGTGAACGAGTGACCGAA TTTGCCAAAGACTTGGTGGCCGACGAGTCCGAGAG 5 AACTGCGACAAGTCCCTGCATACCCCTTTTGGCGAC 0 AAGCTGTGTACAGTGGCCACCTGCGGAGACATAC 1 GGTGAGATGGCGACTGCTGCGCAACAGGAACCC GAGAGAAACGAATGCTTCTTGACGACAAGGACGAC AACCCCAACCTGCCCGGCTGGTGAAGCCCGAAGTG GACGTGATGTGTACGCTTTTACGACAACGAAGAG ACATTTCTGAAGAAGTACCTGTACGAGATCGCCAGA AGGCACCTTTACTTTTACGCCCCCGAGCTGTGTTT TTTGCCAAAGAGGTATAAGCCGCTTTTACTGAGTGC TGCCAGGCAGCGACAAAAGCCGCTGCTGTGCTGCC AAGCTGGACGAGTGGCGGACGAGGGCAAGGCCTCC TCGGCTAAGCAGAGCTGAAGTGGCATCCCTGCAG AAATTTGGGAGAGAGCCTTCAAGGCAATGGCCGTG GCTAGGCTGTCCAGAGGTTTCCAAAGCCGAAATTT GCCAGGTGTCCAACTGGTGAACGAGTGAACCAAG GTGCACACCGAGTGTGTACGGAGACTTGTCTGGAG TGCGCCGACGACAGGCGGACCTGGCTAAGTACATC TGTGAGAACCAAGACTTATCTCTCCAAGCTGAAG GAGTGTGCGAGAGCCCTGCTGGAGAAAAGCCAC TGATTTGCTGAGTGGAGAACGACGAGATGCCCGCC GACCTGCCCTCTGCGCGCTGATTTCTGTGAGTGC AAGGACGTGTGTAAAGTACGCGAGGCCAAAGAC GTGTTCTTGGGATGTTTCTGTATGATACGCTAGG AGGCACCCGATTAATCTCGTGGTGTGCTGTGCTGAGG CTGGCAAAACATACGAACCAACCTGGAGAGTGC TGTGCCGTGCTGACCCCAACGAGTGTATGCCAAG GTGTTGACGAGTTCAAACCCCTGGTGGAGAACCC CAGAACCCTGATCAGCAGAACTGCGAGCTGTTCGAA CAGCTGGCGAGTACAAATTCAGAACGCACTGTCTG GTGAGGTACACCAAGAAAGTCCCGAGTGAGCACCC CCACCCCTGGTGGAGGTGTCCAGGAACCTGGGCAAA GTGGGACGAAATGTGCAAGCACCCCGAGGCCAAA AGAATGCCCTGTGAGAGGACTACCTGAGTGTGGTG CTGAACCAAGTGTGCTGCTGACGAGAAAGACACCC GTGAGCCAGAGGTACCAAGTGTGTACCGAGTCC CTGGTGAACAGAGGCCCTGTTTGTAGTCCCTGGAA GTGGATGAGACTTACGTGCTAAGGAGTTCAACGCA GAGACATTCACCTCCATGCCGATATTTGACCCCTG TCCGAAAAGGAACACAGATCAAGAAACAGACCGCC
--	--

	CTGGTGGAGTGGTGAACACAAAGCCCCAAGGCCACC AAGGAACAGTGAAGCCGIGATGACGACTTCGCC GCCITCGTGAGAAATGCTGCAAGGCCGACGACAAA GAAACCTGCTCGCAGAGGAGGAAAGAACTGGTG GCAGCCAGCAGCCGCCCTGGGACTGGCTGCTGAA CCTIGGAAAGATAATGTAICAAATTCGTGGCCATG AAGTTCATTGACAAACACCTGTACTTCATCGCTGAA GATGATGAACACGACGATGATGATAAGTACTTCGGA AAGCTGGAGTCCAAAGCTGAGCGTGATTAGGAACCTG AATGACCAGTGCTGTTCAATTGACCAGGGCAACAGG CCCCTCTTTGAGGATATGACCGACTCCGATGTGAGG GACACGCCCTAGAACAACTTCATCATCTCCATG TACAAGGACTCCAGCCAGGGGAATGGCCGTGACC AATTCCTGAAAGTCGAGAAAATTCACCCCTGTCC GTGAGAACAAAGATCATCTCTTCAAAGAAATGAAC CCCCCGACACATCAAGGACACCAAATCCGACATC ATCTTCTTCAGCGCTCCGTGCCAGGCCATGATAAC AAAATGAGTTCGAGAGCAGCTCCTACGAGGGCTAC TTCCTGGAGTCGAAAAGGAAGGACCTGTTCAAG CTGATCCTGAAGAGGAGGACGAGCTGGGGACAGA AGCATCAITGTACCGTGCAGAACGAAGAC (SEQ ID NO:115)	
F U S E - 5 0 2	GACGCTCAAAATCCGAAGTGGCACACAGGTTTAAG GACCTGGGAGAAGAGAACTTCAAAGCCCTGGTGCTG ATTGCATTTGCCAGTATCTGCAGCAGTGTCCCTTT GAGGACCACTGAAGCTGGTGAACGAGGTGACCCGAA TTTGCCAAAGCTTGGTGGCCGACGAGTCCGACAG AACTGCGACAAGTCCCTGCATACCCCTGTTTGGCGAC AAGCTGTGTACAGTGGCCACCCCTGCGGGAGACATAC GGTGAGATGSCCGACTGCTGCGCCCAAGCAGGAACCC GAGAGAAACGAATGCTTCTGCAGCACAAAGGACGAC AACCCCAACCTGCCCGCTGGTGGGCCCGCGAGTG GACGTGATGTACCGCTTTCACGACACACGAAAGAG ACATTTCTGAAGAAGTACCTGTACGAGATCGCCAGA AGGCACCTTACTTTTACGCCCCGAGCTGCTGTTT TTTGCCAAAGGTAAGGCCGCTTTACTGATGTC TGCCAGGCACCCGACAAAGCCGCTGCTGCTGCCCC AAGCTGGACGAGCTGCGCGACGAGGGCAAGGCCCTCC TCCGCTAAGCAGAGGCTGAAGTGCATCCCTGCGAG AAATTTGGCAGAGAGCCTTCAAGGCAATGGGCCGTG GCTAGGCTGTCCAGAGGTTTCCAAAGGCCGGAATTT GCCGAGGTGTCCAAAGCTGGTGACAGACCTGACCAAG GTGCACACCCAGTGTGTACCGGAGACTTGTGTGAG TGGCCGACGACAGGGCCGACCTGGCTAAGTACATC	

	TGTGAGAACCAAGGACTCTATCTCCCTCAAGCTGAAG GAGTGTCTCGAGAGCCCTGCTGGAGAAAAGCCAC TGTATTGCTAGGTGGAGAACGACGATGCCCCGCC GACCTGCCCTCTGGCCGCTGATTTCTGGAGTCC AAGGACGTGTGAAGAACTACGCCGAGGCCAAAGAC GTGTTCTGGGATGTTTCTGTATGATACGCTAGG AGGACCCCGATTACTCCGTGGTGTCTGTCTGAGG CTGGCAAAACATACGAACCAACCCCTGGAGAGTGC TGTCCGCTGTGACCCCCACGAGTGTATGCCAAG GTGTTCGACGAGTTCAAACCCCTGGTGGAGAACCC CAGAACCTGATCAAGAGAACTGCGAGCTGTTTCGAA CAGCTGGCGAGTACAAATTCAGAACGCACTGCTG GTGAGGTACCAAGAAAGTGCCCAAGTGAGCAC CCCACCTGGTGGAGGTGCCAGGAACCTGGGCAAA GTGGCAGCAATGCTGCAAGCACCCCGAGGCCAAA AGAATGCCCTGTGAGAGGACTACCTGAGTGTGGT GTGAACCACTGTGCTGTGACGAGAACACCC GTGAGCGACAGGTGACCAAGTGTGTACCGAGTCC CTGGTGAACAGAGGCCCTGTTTGTGCCCCIGGAA GTGGATGAGACTTACGTGCTTAAGGATTCACGCA GAGACATTACCTCCATGCCGATATTGCAACCTTG TCCGAAAGGAAGACAGATCAAGAAACAGACCGCC CTGGTGGAGCTGTGAACACAAAGCCCAAGGCCACC AAGGAACAGCTGAAGCCGTGATGGACGACTTCGCC GCCTTCGTGGGAAATGCTGCAAGGCCGACGACAAA GAAACCTGCTCCGAGGAGGAAGAAACACTGGTG GCAGCCAGCCAGCCGCCCTGGGACTGGCTGCTGAA CCTGTGAAGATAATGTGATCAATTCGTGGCCATG AAGTTCAATTGACACACCCCTGTACTTCATCGTGAA GATGATGAAAACGACGATGATGATAAGTACTTCGGA AAGCTGGAGTCCAACTGAGCGTGATTAGGAACCTG AATGACCAGTGTGTTTCAATTGACCAGGGCAACAGG CCCCTCTTTGAGGATATGACCGACTCCGATGTGAGG GACAACGCCCTAGAACAACTTTCATCATCTCCAAG TACGGGACTCCAGCCCAAGAGGACTGGCTGTGACA ATTAGCTGAAAGTCGAGAAGATTTCCACCCCTGTCC GTGGAGAACAAATCATCTCCTTCAGGAGATGAAC CCCCCGACACATCAAGGACACCCAAAGCGATATC ATCTTCTCCAGAGTCCGTCCCGGTACGATAAC AAAGTCAGTTCGAGTCTCCTCCTACGAGGGTTAC TTCTGGCCGTCGAAAAGGAGGGGACCTGTTTAA CTGATCCTGAAGAGGAGGACGAGCTGGGTGACAGG TCCATCATGTTACCCGTCCAGAAATGAGGAC (SEQ ID NO: 116)
--	---

F	GACGCTCAAAATCCGAAGTGGCACACAGGTTTAA	GACCTGGGAGAGAACTTCAAGCCCCIGGIGCTG U ATTGCAATGGCCAGTATCTGACGAGTIGCCCTT S GAGGACCACTGAAGCTGGTGAACGAGGTGACCGAA E TTTGCCAAGACTTGGTGGCCGACGAGTCCGACAG - 5 AACTGGCAAGTCCCTGCATACCTGTITGGCCAC 0 AAGCTGTGTACAGTGGCCACCTCGGGAGACATAC 3 GGTGAGATGGCCGACTGCTGGCCAAAGCAGGAACC GAGAAACGAATGCTTCTGTGACGACAAAGGACGAC AACCCCACTGCCCGGCTGGTGGCCCGAAGTG GACGTGTGTACCGCTTTCACGACAAAGGAGAG ACATTTCTGAAGAAGTACCTGTACGAGATCGCCAGA AGCACCTTACTTTTACGCCCCCGAGCTGCTGTTC TTTGCCAAAGAGGTAAAGGCCCTTTACTGAGTGC TGCCAGGAGCCGACAAAGCCGCTGCTGCTGCC AAGCTGGACGAGCTGCGCGACGAGGGCAAGGCCCTC TCGCTAAGCAGAGGTGAAGTGCCTATCCCTGACG AAATTTGGCGAGAGAGCTTCAAGGCAITGGGCCGTG GCTAGGCTGTCCAGAGGTTTCCAAAGGCCGAATTT GCCGAGGTTCAAAGCTGGTACAGACCTGACCAAG GTGCACACGAGTGTGTACGGAGACTTGTCTGGAG TGCGCCGACGACAGGCCGACTGTGCTAAGTACATC TGTGAGAACGAGACTCTATCTCTCAAGCTGAAG GAGTGTCTGAGAGAACCCCTGCTGGAGAAAAGCCAC TGATTGTGTAGGTGGAGAACGACGAGATGCCCGCC GACCTGCCCTCTGGCCGCTGATTTCTGGAGTCC AAGGACGTGTGAAGAACTACGCCGAGGCCAAAGAC GTGTTCTGGGGATGTTTCTGTATGAGTACGCTAGG AGGCACCCGATTAATCCGTGGTGTCTGTCTGAGG CTGGCAAAACATACGAACCACTGGAGAGTGC TGTGCCGTGTCTGACCCCACTGCTATGCCAAG GTGTTGACGAGTTCAACCCCTGGTGGAGGAACC CAGAACCTGATCAAGCAGACTGCGAGCTGTTCGAA CAGCTGGCGAGTACAAATTCAGAACGCACTGCTG GTGAGGTACACCAAGAAAGTGCCCGAGGTGAGCAC CCACCCCTGGTGGAGGTGTCCAGGAACCTGGGCAAA GTGGGCAGAAATGCTGCAAGCACTCCGAGGCCAAA AGATGCCCTGTGACAGGACTACCTGAGTGTGGTG CTGAACCACTGTGCGTGTGACGAGAGACACCC GTGACGACAGGTGACCAAGTGTGTACCCGAGTCC CTGGTGAACAGAGGCCCTGTGTGTAGTCCCTGGAA GTGGATGAGACTTACGTGCCTAAGGAGTTCACGCA GAGACATTCACCTTCCATGCCGATATTGACCCCTG TCCGAAACGAAAGACAGATCAAGAAACAGACCCGC
---	------------------------------------	---

	CTGGTGGAGCTGGTGAACACAAAGCCCAAGGCCACC AAGGAACAGCTGAAGCCGTGATGGACGACTTCGCC GCCTTCGTGGAGAAATGCTGCAAGGCCGACACAAA GAAACCTGCTTCGAGAGGAAGGAAGAAACTGGTG GCAGCCAGCCAGCCGCCCTGGGACIGGAGAGIAC GACGACAAGTACTTTGGAAGCTGGAGAGCAAGCTG AGTGTATCAGGAACCTGAACGACCAAGTGTCTGTTT ATCGACCAAGGCAATAGGCCACTGTTTGAGGATATG ACAGATTCCGACGAGGGGACAACGCTCCAGAACA ATTTCATCATCTCTATGTACAAGGACTCCAGCCA AGGGCATGGCTGTGACCAATTCGGTGAAGGTGGAG AAGATTCCACCCTGCTGTGGAGAACAAATCAIC TCCTTCAAGAGATGAACCCGCCGACAACATCAA GACACAAAGCGATATCATCTTCTTCAGAGGTCC GTCCCGGTACGATAACAAATGCAGTTCGAAAGC TCCTCCTACGAGGGATCTTCTGGCCGTCGAAAAG GAACGCGACCTGTTCAAGCTGATCCTGAAGAAGGAG GACGAGCTGGGGACAGAAGCATCATGTTACCCGTG CAGAACGAAGAC (SEQ ID NO:117)	
F U S E - 5 0 4	GACGCTCACAATCCGAAGTGGCACACAGTTTAAG GACCTGGGAGAGAACTTCAAAGCCCTGGTGTG S ATTGCATTTGCCAGTATCTGCAGCAGTGTCCCTT E GAGGACCACGTGAACCTGGTGAACGAGGTGACCGAA - TTGCCAAGACTTGGTGGCCGACGAGTCCGCAGAG 5 AACTGCGACAAGTCCCTGCATACCTGTTTGGCGAC 0 AAGCTGTACAGTGGCCACCTGCGGAGACATAC 4 GGTGAGATGCCGACTCTGCGCCACGAGGAACCC GAGAGAAACGAATGCTTCTGCAGCAAGGACGAC AACCCCAACCTGCCCGCTGGTGAAGCCCGAAGTG GACGTGATGTACCGCTTTCACGACAACGAAGAG ACATTTCTGAAGAATACCTGTACGAGATGCCAGA AGCACCTTTACTTTACGCCCCGAGCTGTGTTT TTTGCCAAGAGGTATAAGCCGCTTACTGAGTGC TGCAGGCAGCGCAAGCCGCTGCTGCTGCC AAGCTGGACGAGCTGCGCACGAGGGCAAGGCCTCC TCCGCTAAGCAGAGCTGAAGTGGCATCCCTGCGAG AAATTGGCAGAGAGCTTCAAGGCATGGGCCGTG GTAGGCTGTCCAGAGGTTTCCAAGGCCGAATTT GCCAGGTGTCCAGCTGGTGACAGACCTGACCAAG GTGCACACCGAGTGTGTACGGAGACTTGTGGAG TGCGCCGACGACAGGCCGACCTGGCTAAGTACATC TGTGAGAACCAAGGACTTATCTCTCCAAGCTGAAG GAGTGTCTGCGAGAGCCCTGCTGGAGAAAAGCCAC TGTATTGCTGAGGIGGAGAACGACGAGATGCCCGCC	

	GACCTGCCCTCTCTGGCCGCTGATTTCGTGGAGTCC AAGACGTGTGTAAGAACTACGCCGAGGCCAAAGAC GTGTTCTTGGGAGTGTTCGTATGAGTACGCTAGG AGGACCCCGATTACTCCGTGGTGTCTGTCTGAGG CTGGCAAAACATACGAACACACCCITGGAGAAGTGC TGTCCTGTGTCACCCACGAGTGTCTATGCCAAG GTGTTGACGAGTTCAAACCCCTGGTGGGAACCC CAGAACCTGATCAGCAGAACTGCGAGCTGTTGAA CAGTGGCGAGTACAAATCCAGAACGCACTGCTG GTGAGGTACACCAAGAAAGTGCCCCAGGTGAGCAC CCCACCTGGTGGAGGTGCCAGGAACCTGGGCAAA GTGGCAGCAAAATGCTGAAGCACCCCGAGGCCAAA AGATGCCCTGTGCAGAGGACTACCTGAGTGTGGTG CTGAACCAAGCTGTGCGTGTGCACGAGAAACACCC GTAGCGACAGGTGACCAAGTGTGTACCGAGTCC CTGGTGAACAGAGGCCCTGTTCAGTGCCTGGAA GTGGATGAGCTTACGTGCCCTAAGGAGTCAACGCA GAGCATTCACCTCCATGCCGATATTTGCACCCCTG TCCGAAAGGAAGACAGATCAAGAAACAGACCGCC CTGGTGAAGCTGGTGAACACAAAGCCCAAGGCCACC AAGAACAGCTGAAGCCGTGATGGACGACTTCGCC GCCITCGTGAGAAATGCTGCAAGGCCGACGACAAA GAACCTGCTTCGAGAGGAAGGAAGAACTGGTG GCAGCAGCCAGGCCGCCCTGGACTGGGAGATGAC GACGACAAGTACTTTGGAAGCTGGAGACCAAGCTG AGTGATCAGGAACCTGAACGACCAGGTGCTGTTT ATCGACAGGCAATAGGCCACTGTTTGGGATAIG ACAGATCCGACGTGAGGACACGCTCCAGACACA ATTTTCATCATCTTAAGTACGGAGACTCCAGCCA AGGGCTGTGCTGACCATCTCCGTGAAGTGGAG AAATCTCCACACTGTCGTGGAGAACAGATCATC TCCTCAAGGAATGAACCCCCCGACACATCAAG GACCAAAATCCGACATCATCTTCTCCAGCGCTCC GTCCCGGACATGATAAAGGTCCAGTTCGAGTCC AGCAGTACGAGGGTACTTCTGGCCGTCGAAAAG GAAAGGACCTCTTCAACTGATCCTGAAGAAGGAG GACGAGCTGGGGACAGAAGCATTATGTTCACCGTG CAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:118)	
--	---	--

F U S E - 5 0 5	GAGCCCAAAATCTTCTGACAAAACTCACACATGCCCCA CCGTGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTC ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTTGAGTCAAGTTC 5 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC 0 AAGCAAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCACG 5 TACCGTGTGGTACGGCTCTTCAACCGTCTTGCACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAAGTGCAGAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAACCC ATCTCAAAAGCCAAAGGGAGCCCGGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGCATCGCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGACCCGGAGAACAACTACAAACACACGCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCTGTG AGCAAGCTACCCGTGGACAAAGACAGGTGGCAGCAG GGAAACGTCTTCTCATGTCTCCGTGATGCAATGAGGCT CTGCACAAACCGGTTTACGGAGAAAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GAGCCCAAAATCTTCTGACAAAACTCACACATGCCCCA AGCACTGAATCTCTGGGGGACCGTACGTCTTCTCTTTC CAAAACCCCAAGGACACCTTCATGATCTCCCGGACCCCGAGGTC ACATGCGTGGTGGAGCGTGGAGCCACGAGACCCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGA CAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCAGTACCGTGTGGTC AGCGTCTTCAACGTCTTGCACAGGAGTGGCTGAAATGGCAAGGA GTACAAGTCAAGGTCTTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGAGCCCGGAGAACCCACAG GTGTACACCTTGGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCTGTGGTGGTCTGTTCAAAGGCTTCTATCCCAAGGACA TCGCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACCGCGAGAACCACTAC AAGACCACGCTCCCGTGTGGACTCCAGCGGCTCCTTCTTCTCT CTACAGCAAGCTACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAAACCCAC TACACGAGAAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGACGATGA CGACAAGTATTTCCGAAAGCTGGAAAGCAAGCTGAGCGTGAATCA GGAACCTGAACGACGAGGTGCTGTTCTATCGACCCAGGGAACAGG CCCCGTGTGAGGACATGACCGACAGCAGCGTGGGGATTAACG CCCTAGAACCAATCTTCAATATCTCCATGATATAAGACTCCAGC CAAGGGGAATGGCCGTGACCATTTCCGTGAAGGTCGAGAAATC TCCACACTGAGCGTGGAGAACAGATCATCTCTTCAAGAGAT GAACCCCGGACACATCAAGACACAAAGAGCGACATCATCT TCTTCCAGAGGAGCGTGCCCGGCCATGATAACAAAGATGCAATT GAAAGCTCTCTTACGAAAGGCTACTTCTTGGCCGTGAAAGGA AAGGACCTGTTCAACTGATCTCTCAAGAGGAGGACGAGCTGG GGGACAGAAAGCATCATGTTTCAACCGTGCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:147)	
F U S E - 5 0 7	GAGCCTAAATCCGAGACAAAAACACACATGCCCC CCGTGCCCGCCCTTGAATCTGTGGAGGACCCAGC GTGTTCTGTTCCTCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTG ATGATCTCAGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTC GTGGACGTCTCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTTT 5 AATTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCACACGCC 0 AAGACCAACCCAGGGAGGAGCAGTACACAGTACA 7 TACAGGTGGTGTCCGTGCTGACCGTGTGCACCCAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTG TCCAACAAAGCACTCCCGCACCAATTGAAAAAAC ATCTCCAAGCCCAAGGACAGCCCGAGGAACCCACAG GTCTACACCTTGCCTCCCTCCAGGGAGGAAATGACC AAGAACCAGGTACGTTAATTTGCTGGTTAAGGC TTCTACCCCTCCGACATCGCTGTGGAGTGGGAGTCC AAGGCCAGCCCGAGAACAACTACAAAACCAACCA CCCGTGTCTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCTAC		

	TCCAAACTGACAGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAG GGCAACGCTTTTCCTGCTCCGTGAIGACGAGGCC CTGCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG TCCCCGGCAAGCCCGCAGCCTGTGGAGGACAAC GTGATCAACTTTGTGGCCATGAAGTTCAICGACAAC ACACTGTACTTCAICGAGAGGACGACGAGAACGAC GACGACGACAAGTACTTCGGAAAACCTGGAGTCCAAG CTGTCCGTGATCAGAACTTGAATGATCAGGTGCTC TTATCGACCAAGGCAACAGGCCCTGTTTGAGGAT ATGACCGACAGCGCTGAGGGACAACGACCCAGG ACAATTTTCATCATTTCTATGATACAAGACTCCAG CCCAGGGCATGGCGTGACCATCAGCGTGAAGGTG GAGAAGATCAGACACTGAGCGTGGAGAACAAATC ATCTCCTTCAAGGATGAACCCGCCGACAACTC AAAGACACCAAGCGATATCATCTCTTTTCAGAGG AGCGTGCCCGGCACGACAACAAAATGCAGTTCGAG TCCTCCTCTACGAGGGCTACTTCCICGCCGTCGAA AAGGAAGGGACCTTTCAAGCTGATCCTGAAGAAG GAGGACGAGCTGGGGACAGAAGCAICATGTTACCC GTGCAGAACGAGAC (SEQ ID NO:119)	
F U S E - 5 0 8	GAGCCTAAATCCGAGACAAACACACATGCCCC CCCTGCCCGCCCTGAACCTGTGGAGGACCCAGC GTGTTTCTGTTCCCGCCCAACCCCAAGGACACCTG ATGATCTCCAGGACCCCGAGGTGACCTGCGTGGTC GTGGACGTCTCCACGAGGACCCCGAGGTGAAGTT AATTGGTACGTGGCGCGTTGAGGTGCACAACGCC AAGACCAACCCAGGAGGAGCAGTACAACAGTACA TACAGGTGGTGTCCGTGCTGACCGGTGTCACCCAG GACTGGCTGAACGGAAGGAGTACAAGTGAAGGTG TCCAACAAAGCACTCCCGCACCAATTGAATAAAC ATCTCAAAGCCAAAGGACAGCCCAAGGAACCAACAG GTCTACACCTGCCCCCTCCAGGGAGAAATGACC AAGAACCAGGTCACTTAACCTGCTGTTAAAGGC TTCTACCCCTCCGACATCGCTGTGGAGTGGAGTCC AAGGCCAGCCCGAACAACACTACAACACCAACA CCCGTGTCTGACTCCGACGGCTCCTTCTCTCTAC TCCAACCTGACAGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGCAG GGCAACGCTTTTCTGCTCCGTGATGACGAGGCC CTGCACAACCACTATACCCAGAAGTCCCTGTCCCTG TCCCCGGCAAA GACGACGAGATAGTACTTCGGCAAACTCGAGAGC AAGTTGTCCTGATTCGCAACCTGAACGACCAAGTC CTCTTCATCGACAGGGCAACCGCCCTGTGTCGAG GACATGACCGACTCCGACGTGAGGGACAACGCTCCC	

	CGCACCACTTCATTATCAGTAATGTAAGGATCC CAGCCCGGCGCATGGCGTGACCACTCCGTGAAG GTGGAGAGATTCCACATTGTCCGTGGAGACAAG ATCATCTCTTCAAGAGAATGAACCCCCCGACAAC ATCAAGGACACAAAATCCGACATCATCTTCTCCAG AGGAGTGGCCGGCCACGACAAACAAAATGCAATC GAATCCAGTCTCTACGAGGGCTACTTCTCGCCGTC GAAAAGGAAGGACCCTGTTCAGCTGATCCCTGAAG AAGGAGGATGAGCTGGGGACAGATCCATCATGTTT ACCGTGCAACGAGGAC (SEQ ID NO:120)	
F U S E - 5 0 9	GAGTCTAAGTACGGGCCCCCAATGCCCTCTCTGCCCC GCTCCTGAATTTTTGGCGGCCCTCCGTTTTTTTIG TTTCCCCCAAGCCCAGGACACCCCTGATGATTTCC CGCACACCCAGGTCACTGGCTGCTGTCGTCGACGTC TCCCAGGAATCCCGAGGTCAGTTTAAATTGGTAC GTGACGGCGTGGAAGTCCACAACGCCAAGACCAAG CCCCGCGAGAACAGTTCATTAACCTACAGGGTG GTGTCGCTCTCACCGTGTGCTGATCAGGATTGGCTG AAGGCAAGGAATACAAGTGCAGGTTGCCAACA GGCTTCCCTCTCTATCGAATAACCATCTCCAAA GCCAAAGGCCAGCCCCAGGGAACCCCCAGGTGTACAC CTGCCCCCTCCAGGAAGAAATGACCAAGAACCCAG GTGAGCCTGACATGCCCTCGTGAAGGCTTCTACCCC TCCGACATGCCGTGGAAATGGAGTCCAAACGGCCAG CCCGAAAACAATACAAAACACACCCCCCGTGTCTC GACTCCGACGGTCTCTTCTCTCTACTCTAGTTG ACCGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGGAGGGCAACGTC TTTTCTGTCTCGTGAATGACGAGGCCCTCCACAAC CACTATACCCAGAAATCCCTGTCTCTGTCTCTCGGC AAGGCAGCCGAACCTGTGGAGACACGTGATCAAC TTCGTGGCATGAAGTTTCATCGATAACACCCCTGTAC TTCATCGACAAGAATGATGAACACGACGACGACGAC AAATACTTCGGCAACTGGAGTCCAGCTGAGCGTG ATTAGGAACCTGAATGATCAGGTGCTCTTCAITGAC CAGGGCAACAGGCCCTCTTTGAGGACATGACCGAC TCCGACGTGAGGACAACGCCCCCCCGCACCACTTTC ATCATCTCAATGTAAGGACTCCAGCCCCAGGGGC ATGGCCGTGACCATTTCCGTGAAGGTGGAGAAATC TCCACACTGTCTGTGGAGACAATAATCATCTCTCTTC AAAGAGATGAACCCCCCGACAACATCAAAGACACA AAAAGGATATCATTTTCTTCCAGAGTCCGTGCCCC GGCCACGACAACAAAATGCAATTCGAATCTCTCCAGC TACGAGGGCTACTTCTGTGGCGTCAAAAAGGAAGG GACCTGTTCAGCTCATCTCAGAAAGGAGGACGAG	

	CTCGGTGACAGGTCCATCAIGTTCACCGTCCAGAAC GAGGAC (SEQ ID NO:121)		
F	GAGTCTAAGTACGGGCCCCCAATGCCCTCTCTGCCCC		
U	GCTCCTGAATTTTGGGGGGCCCTCCGTTTTTTTG		
S	TTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTGATGATTTCC		
E	CGCACACCGAGGTACCTGCGTGTGTCGACGTC		
-	TCCCAGGAAGATCCCGAGGTCAGTTTAAATTGGTAC		
5	GTGGACGGGTGGAAGTCCACAACGCCAAGACCAAG		
1	CCCCGGGGAACAGTTCAATTCAACCTACAGGGTG		
0	GTGTCCGTCCTACCGTGTGCTGCAICAGGATTGGCTG		
	AACGGCAAGGAATACAAAGTGCAGGTGTCCAACAAA		
	GGCTCCCTCTCTCTATCGAGAAAACCAATCTCCAAA		
	GCCAAAGGCCAGCCCCAGGAAACCCCAAGGTGTACCC		
	CTGCCCCCTCCCAAGGAAGAAATGACCAAGAACCAG		
	GTGAGCCTGACATGCCCTCGTGAAGGGCTTCTACCCC		
	TCCGACATCGCCGTGGAATGGGAGTCCAACGGCCAG		
	CCCCAAAACAACACTACAAAACCAACACCCCCCGTGC		
	GACTCCGAGCGCTCCTTCTTCTCTACTCTAGGTG		
	ACCGTGGCAAGTCCAGGTGGCAGGAGGCAACGTC		
	TTTTCTGTCCGTGATGACAGAGGCCCTCCACAA		
	CACATAACCAAGATCCCTGTCTCCCTGTCCTCGGC		
	AAGGACGACGACGATAAGTACTTCGGCAACITGGAG		
	AGCAAGCTGCCGTGATCCGCAATCTGAACGATCAG		
	GTCTCTTCATCGACCAAGGCAACCGCCCCCTGTTC		
	GAGGACATCACCGACAGCGACGTGAGGGACAACGCC		
	CCCAGGACAATCTTCATCATTTCCATGTACAAGGAT		
	AGCCAGCCAGGGGCAITGGCAGTGACCAATCTCCGIG		
	AAAGTGGAGAAGATCAGCACCTTGAGCGTGGAGAAC		
	AAGATCAICAGCTTCAAGGAGATGAACCCCCCGAC		
	AACATCAAGGACACCAATCCGACATCATCTTCTTC		
	CAGCGTCCGTGCTGGCCACGACACAAAATGCAG		
	TTCGAGTCAGAGCTACGAAGGCTACTTCCITGGCC		
	GTCGAAAAGGAAGGACCIGTTCAGCTGATCCIG		
	AAGAAGGACGACGACTGGGGGACAGGAGCATCATG		
	TTACCCGTCAGAACGAAGAC (SEQ ID NO:122)		

F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAATCACAATGCCCA	GAGGTGCAGTGGTGGAGTCCGGAGGAGACTGGTSCAGGCTGG
U	CCGTGCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA	AGGAAGCTTGAAGCTGTCTGTGGTCTTCCGGAAGGACCTTTA
S	GTCTTCTCTTCCCTCCCAAAACCAAGACACCTTC	TTCTCTATGCTATGGTGTGGTTAGGCAGGCCCTTGGAAAAGGAG
E	ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTCACATGCGTGGIG	AGGAGTTTGTGGTGGCCATTAATCTGAGTAGCGGAGACACCTA
-	GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC	CTACGCCGACAGTGTGAAGGACGGTTCACAATCTCCAGGGACA
5	AACITGGTACGTGACCGCGTGGAGTGCATAAIGCC	ATGCTAAGACACAATGATATCTGCAATGAACAGCCTGAAGCCT
1	AAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	GAGGACACCGCGTGTATTACTGTGGCAGCTGGATACCAGATCAA
6	TACCGTGTGGTACGCTCCTCACCGTCTTGCACCCAG	TAGCGGAACTACAACCTCAAGACTACGAAATACGACTACTGGG
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTC	GCCAGGGCACAGGTGACCGGTGTCCTCC
	TCCACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACC	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAATCTACACATGCCACCCGTGCCC
	ATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACCCACAG	AGCACTGAACTCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTCCCCC
	GTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC	CAAAACCCAGGACACCTCTAIGATCTCCGGACCCCGGAGGTC
	AAGAACCAGGTACGCTGAGCTGCGCGTCAAAAGGC	ACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAA
	TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	GTTCAACTGTACTGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA
	AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCT	CAAGCCCGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC
	CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCGTG	AGCGTCTCTACCGTCTGTGACCCAGGACTGGTGAATGGCAAGGA
	AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG	GTACAAGTGCAGGTCTCCAAACAAAGGCCCTCCAGCCCCCATCG
	GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT	AGAAAACATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACCCACAG
	CTGCACAACCCGTTACGCGAGAGAGCCCTCTCCCTG	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA
	TCCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GGTCAGCTGTGGTCTGTGTCAAAAGGCTTCTATCCAGCGACA
		TCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGCGAGCCCGGAGAACAACTAC
		AAGACCAGCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCT
		CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGA
		ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCCAC
		TACCGGAGAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA
		GCTGCTGAACCTGTGGAGATATGTGATCAATTCGTGGCCAT
		GAACTTCATTGACAACACCTGTACTTTCATCGCTGAAGATGATG
		AAAACTCGACGAGGACTATTCGGAAAACTGGAAAGCAAACTG
		AGCGTATCAGGAACCTGAACGACCAGGTGCTGTTATCGACCA
		GGGCAACAGGCCCTGTTCGAAGATATGACCGACAGCAGCGTCA
		GGGACACGCTCTTAGAACAACTTCATCATCTCCAAGTACGGC
		GACTCCCAAGCAAGGGACTGGCTGTGACCAATTCCTGTAAAAGT
		GGAGAATCTCCACACTGAGCGTGGAAAAACAAATCATCTCTT
		TCAAGGAGATGAACCCCGACCAACATTAAGACACCAAAAGC
		GATATCATCTTCTCCAGAGGAGTGTGCCCGCCACGATAACAA
		AGTGCACTTCGAGAGCAGCTCTTACGAGGGATACCTTCTGGCCG
		TCGAAAAGGAGAGGGACCTGTTCAGCTGATCTCTGAAGAAGGAG
		GACGAGCTGGGGACAGATCAATCATGTTTACCCGTCAGAACCGA
		AGAC (SEQ ID NO:148)
F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAATCACAATGCCCA	CAGTGTGACGTGAAGCAGTCTGGACCAGGACTCGTGCAGCCAAAG
U	CCGTGCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA	TAGTCTCTCTCCATCAGATGCAAGTCTCCGGCTTCTCCCTCA
S	GTCTTCTCTTCCCTCCCAAAACCAAGGACACCTTC	CAAACTACGGCTCCACTGGTGGACAGTCACTCGGAAAAAGGC
E	ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTCACATGCGTGGIG	CTCGAATGGCTCGGCGTGTATCTGGTCCGGAGGAATACCGACTA
-	GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC	CAACACCCCTTTTACCCTCCAGGCTGTGTCATCAACAGGATAAT

5	AACTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCATAAATGCC	CCAAAGTCCCAGGTGTTCTTCAAGATGAATAGCCTGCAATCCAAC	CCAGACTGCTGATCAAGTACGCCAGT
1	AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	GATACCGCCATCTACTACTGCGCAGGCTCTGACATACTACGA	GAGAGCATCAGCGGAATCCCTTCTAG
7	TACCGTGGTACGCTCTCACCGTCTGTGACCAG	CTACGAGTTCGCTACTTGGGCCAGGAACACTGGTACCGGTGT	GTTACGGGATCAGGCAGCGGACCG
	GACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGTCAAGGTC	CCGCTGTAGCAACAAGGCCCATCGGTCTTCCCGCTGGCACCC	ATTACCCCTGAGTATCAACAGCGTG
	TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCTTATCGAGAAACC	TCCTCCAAGAGCACTCTGGGGGACAGCGCCCTGGCTGCGCT	GAAAGCAAGACATCGCCGACTATTA
	ATCTCAAAGCCAAAGGCAGCCCCCGAGAACCAACAG	GGTCAAGGCTACTTCCCGAACCGGTGACGGTCTGTGGAAC	CTGCCAGCAGAACATAACTGGCCCA
	GIGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC	CAGGCGCCCTGACAGCGGCTGACACCTTCCCGGCTGTCTTA	CCACCTTCGGCGCCGGCACCAAGCTG
	AAGAACAGGTCAGCTGAGCTGCGCGCTCAAGGC	CAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGACGGTGGTACCGTGCC	GAACTGAACGTACGGTGGCTGCACC
	TTCATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	CTCCAGCAGCTTGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTGAATC	ATCTGCTTTCATCTTCCCGCCATCTG
	AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACACGCCT	ACAAGCCAGCACACCAAGGTGGCAAGAAAGTTGAGCCCAAA	ATGAGCAGTTGAAAATCTGGAACTGCC
	CCCGTGTGACTCCAGCGCTCTTCTTCTCTGTG	TCTTGTCACAAACTCACACATGCCACCGTGCCCGACCTTGA	TCTGTGTGTCCTGCTGAAATAACTT
	AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG	ACTCTGGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCGCCAAAACCCCA	CTATCCCAGAGAGGCCAAAAGTACAGT
	GGGAACGTCTTCTATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT	AGGACACCTCTATGATCTCCGGACCCCGAGGTCAATGCGGTG	GGAAGTGGATAACGCCCTCCAAATCG
	CTGCACAACCGGTTACGCGAGAAGAGCCCTTCCCTG	GTGGTGGACGTGACCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTG	GGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGAG
	TCCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GTACGTGACGGCGTGGAGGTGCAATATGCCAAGACAAAGCCCG	GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA
		GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCTGTGGTACGGTCTCTC	GCCTCAGCAGCACCCCTGACCGCTGAGC
		ACCGTCTCGACCAAGGACTGGCTGATGGCAAGGATCAAGTG	AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT
		CAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCTCCATCGAGAAACCA	CTACGCCCTGGAAAGTACCCCATCAGG
		TCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAGGTACACC	GCCTGAAGTTCGCCCCGTACAAAGAGC
		CTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACGCTT	TTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID
		GTGGTGCCTGGTCAAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGG	NO:186)
		AGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCCGAGAACAACTACAAGACCCAG	
		CCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAA	
		GCTCACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAGGGGAAGCTTCT	
		CACTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACACCACTACACGCGAG	
		AAGAGCCCTCTCCGTCTCTCCGGTAAAGCTGTGAACCTGTGGA	
		AGATAATGTGATCAATTTCTGGCCATGAAGTTCATTGACACA	
		CCCTGTACTTCACTCGCTGAAGATGATGAAAACATCGACAGGAC	
		TATTTCCGAAAACCTGGAAGCAAACTGAGCGTGTATCAGGAACCT	
		GAAACGACAGGTGTGTGTTTATCGACAGGGCAACAGGCCCTGT	
		TCGAAGATATGACCGACAGCGACGTGAGGACAAACGCTCTCTAGA	
		ACAACTTTCATCTCCAAGTACGGCGACTCCAGCCCAAGGGG	
		ACTGGCTGTGACCAATTTCCGTGAAAGTGGAGAAGATCTCCACAC	
		TGAGCGTGGAAAACAAATCATCTCTTCAAGGAGATGAACCCC	
		CCCGACAACATTAAAGACACCAAAAGCGATATCATCTTCTTCCA	
		GAGGAGTGTCCCGGCCACGATACAAGTGCAGTTCGAGAGCA	
		GCTCTACGAGGGATCTTCTTGGCCGTCGAAAAGGAGAGGGAC	
		CTGTTCAGCTGATCTCTGAAGAAGGAGGACGAGCTGGGGACAG	
		ATCAATCATGTTACCGGTGCAGAACGAAGAC (SEQ ID	
		NO:149)	

	GGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	AGGTCCTCACCGTCTCTGCACAGGACIGGTGATGGCAAGGA GTACAAGTCAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACACACAG GTTACACCTTGCCCCCAATCCCGGGAGGATGACCAAGAACCA GGTACGCTGTGGTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC AAGACCAGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCCAC TACAGCGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:151)	
F	GAGCCCAATCTTCTGACAAAACCTACACATGCCCA	TACTTCGCAAGCTGCGTTCCAAGCTGTCGGTGTCCGGAACCT	
U	CCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA	GAACGACAGGTGCTGTTCATCGACAGGGCAACAGGCCCTCTCT	
S	GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACCCCTC	TCGAGGATATGACCGACTCCGACGTGAGGGACAAACGCTCTCTAGA	
E	ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	ACCATCTTCATCATCTCCATGTACGGAGACTCCAGCCCAAGGGG	
-	GTTGACGTGAGCCACGAAGACCTTGAGGTCAAGTTC	AATGGCTGTGACAAATTCCTGTAAGGTGGAGAAAATTTCCACAC	
5	AACCTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC	TGTCCTGTGAAAACAAGATCATTTCTTCAAGGAGATGAACCCC	
4	AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGC	CCCGACACATTAAGACACCAAGAGCGCATCATCTTCTTCCCA	
7	TACCGTGTGGTACGGTCCCTACCGTCTCTGCACAG	CGCTCTGTGCCCGCATGATGAACAGATGCGATTCGAGTCCCA	
	GACTGGTGAATGGCAAGGATACAAGTGCAGGTC	GCTCTACAGGGCTACTTTCTGCGCTCGAAAAGAAAAGGGAC	
	TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAAGAAACCC	CTGTTCAAACTGATCTCTGAAGAGGAGGACGAATGCGGGGACAG	
	ATCTCCAAAGCCAAAGGGACGCCCGAGAACCCACAG	GAGCAITCATGTTACCGTGTGAGAAATGAGGACGAGCCCAATCTT	
	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC	CTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCCCAGACCTTGAACTC	
	AAGAACCAGGTACGCTGAGCTGCGCGTCAAGGC	CTGGGGGACCTGAGTCTTCTCTTCCCGCCAAAACCCCAAGGA	
	TCTATCCAGCGACATCGCCGTGGATGGGAGAGC	CACCTCATGATCTCCGACCCCGAGGTCATATGCGTGGTGG	
	AATGGGACGCCGGAACACATACAGACCACGCT	TGGACGTGACCCACGAAGACCTTGAGGTCAAGTTCACATGGTAC	
	CCCGTGTGGACTCCGACGGTCTTCTTCTCTG	GAGAGTCAACACAGCAGTACCTGTGTGGTACGCTCTCTCACCG	
	AGCAAGCTACCGTGGACAAAGCAGGTGGCAGCAG	TCCTGCACAGGACTGGCTGATGGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAG	
	GGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT	GTCTCCAAAGACCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTC	
	CTGCACAACCGGTTACGCGAAGAGCCTCTCCCTG	CAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGC	
	TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	CCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTGACGCTGTGG	
		TGCCGTGTCAAGGCTTCTATCCACGACATCGCCGTGGAGTG	
		GGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACGCTC	
		CCGTGTGGAATCCGACGGTCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTC	
		ACCGTGGACAAGCAGGTTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCTCATG	
		CTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAAACCACATACGCGAGAAGA	
		GCCCTCCCTGCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:152)	
F	CAGGTGAGCTGAAGCAGTCTGGACCAAGGACTCGTG	CAGTGTGAGCTGAAGCAGTCTGGACAGGACTCGTGACGCCAAG	GACATTTCTGTGACCCAGAGCCCCCGT
U	CAGCCAACTAGTCTCTCTCCATCACATGACAGTCT	TAGTCTCTCTCCATCATCATGACAGTCTCCGGTCTCTCTCTCA	GATCTTGAGCGTGAAGCCCCGGGAGAGA
S	TCCGGCTTCTCCCTCACAAACTACGGCTCCACTGG	CAAACTACGGCGTCCACTGGGTGCGACAGTACACTGGAAAAGGC	GAGTGAAGTTTGTGCTGCAGAGCCAGC
E	GTGCGACAGTCACTTGGAAAAGGCCCTCGAATGGCTC	CTCGAATGGCTCGGCGTGTGTTGGTCCGGAGGAAATACCGACTA	CAGAGCATCGGCACCAACATCCACTG
-	GGCGTGAATCTGGTCCGGAGGAAATACCGACTACAAC	CAACACCCCTTTTACCTCCAGGCTGTCCATCAACAGGATAATT	GTATCAGACGCGGACCAACGGGAGCC
5	ACCCCTTTTACCTCCAGGCTGTCTCCATCAACAAGGAT	CCAAAGTCCAGGCTGTCTTCAAGATGAATAGCCCTGAGTCCCAAC	CCAGACTGTGATCAAGTACGGCAGT

5	AATCCAAAGTCCAGGTGTTCTTCAAGATGAATAGC	GATACCGCATCTACTACTGCGCCAGGGCTGTGACATACTACGA	GAGAGCATCAGCGGAATCCCTTCTAG
5	CTGCAGTCCAAACGATACCGCCATCTACTACTGCGCC	CTACGAGTTCGCTTACTGCGCCAGGGAACACTGGTACCGGTG	GTTACGCGGATCAGCGAGCGGCACCG
	AGGGCTCTGACATACTACGACTACGAGTTCGCTTAC	CCGCTGTAGCACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCC	ACTTACCCCTGAGTATCAACAGCGTG
	TGGGGCCAGGGAACACTGGTGACCGGTGTCGCTGCT	TCCTCCAAAGACACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTGGGTGCT	GAAAGCGAAGACATCGCCGACTATTA
	AGACCAAGGGCCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCC	GGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGTGAAT	CTGCCAGCAGAACATAAATACTGGCCCA
	TCCTCCAAAGACACCTCTGGGGGACAGCGGCCCTG	CAGGCGCCTGACCAAGCGGTGACACCTTCCCGGTGTCTTA	CCACCTTCGGGCGCCGACCAAGCTG
	GGCTGCTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAACCGGTG	CAGTCTCAGGACTTACTCTCCCTCAGCAGGTGGTGACCGTGCC	GAACTGAAACGTACGGTGGCTGCAC
	ACGGTCTGGTGAACCTAGGCGCCCTGACACGGGG	CTCCAGGACTTGGGACACCAAGCTGACATCTGCAACGTGAATC	ATCTGTCTTCACTCTTCCCGCAATCTG
	GTGCACACCTTCCCGGCTGTCTTACAGTCTCTCAGGA	ACAAGCCACGACCAACCAAGGTGGACAAGAACTTGAGCCCAAA	ATCAGCAGTTGAAATCTGGAACIGCC
	CTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCTCC	TCCTGTGACAAACTCACAATGCCCCACCGTCCCCACACCTGA	TCTGTGTGTGCTGCTGAATAACTT
	AGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAACGTG	ACTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAACCCA	CTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
	AATCACAAGCCCAACACCAAGGTGGACAAGAAA	AGGACACCTCAIGATCTCCGGACCCCGAGGTCAATGCGTG	GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAATCG
	GTGAGCCCAATCTGTGACAAACTCACACATGC	GTGGTGGAGTGGACCAAGAACCTTGAGGTCAAGTTCAACTG	GGTAACCTCCAGGAGAGTGTACACAG
	CCACCGTCCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCG	GTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGC	GAAGGACAGCAAGACAGCACCTACA
	TCAGTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACC	GGGAGGAGAGTACAACAGACAGTACCGTGTGGTACGGTCTCTC	GGCTCAGCAGACCTGACGCTGAGC
	CTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTG	ACCGTCTGTCAACAGGACTGTGTAATGGCAAGGAGTACAAGTG	AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT
	GTGGTGGACGTGACCCACGAAGACCTTGAGGTCAAG	CAAGGTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAACCA	CTACGCTCGGAAGTCAACCCATCAGG
	TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAAT	TCCTCAAGCCAAAGGGACGCCCGAGAACACAGGTGTACACC	GGCTGAGTTCGCCCCGTACAAAGAGC
	GCCAAGACAAAGCCGGGAGGAGAGTACAACAGC	CTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTACGCTT	TTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID
	AGTACCGTGTGTGACGCTCTTACCGTCTCTGCAC	GTGGTCCCTGTCAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGG	NO:186)
	CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGTGCAG	AGTGGAGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCCAG	
	GTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAA	CCCTCCGCTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAA	
	ACCATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCA	GCTCACCGTGGACAAGAGGAGGTGGCAGCGGGAACTCTTCT	
	CAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATG	CATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACTACACGCGAG	
	ACCAAGAACAGTCAAGCTGAGCTGCGCCGTCAA	AAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAAGTGGCGGAGGGTCTGG	
	GGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAG	TGGTGGAGATCCGGGGAGGAGGTTCAGGAGCGGGGGAAGTG	
	AGCAATGGGACCGGGAGAACAACTACAAGACCA	CTGCTGAACCTGTGGAAGATAATGTATCAATTTCTGTGGCCATG	
	CCCTCCGCTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTC	AAGTTCATGACAACACCTGTACTTCACTCGCTGAAGATGATGA	
	GTGAGCAAGCTCACCGTGGACAAGCAGGTGGCAG	AAACATCAGCAGGACTATTTTCGAAACCTGGAAAGCAACCTGA	
	CAGGGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAG	GGCTGATCAGGAACCTGAACGACCAAGGTGCTTTTATCGACCA	
	GCTCTGCACAACCGCTTACGCGAGAGAGCCCTCTCC	GGCAACAGSCCCCTGTTCGAGATAAGCCGACAGCGACGCTCAG	
	CTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:123)	GGACAACGCTCTTAGAACAACTTTCATCATCTCCAAGTACGGCG	
		ACTCCAGCCAAAGGGACTGGCTGTGACCAATTCCTGTGAAAGTG	
		GAGAAGATCTCCACACTGAGCGTGGAAAACAAATCATCTCCTT	
		CAAGGAGATGAACCCCGACAAACATTAAAGACACCAAAAGCG	
		ATATCATCTTCTCCAGAGAGTGTCCCGGCCACGATAACAAA	
		GTGCAGTTCGAGAGCAGCTCTACGAGGATACCTTCTGTGGCGT	
		CGAAAAGGAGAGGACCTGTTCAGCTGATCTCTGAAGAGGAGG	
		ACGAGCTGGGGACAGATCAATCAITGTTACCGGTGCAGAACGAA	
		GAC (SEQ ID NO:153)	

F	GAGCCCAAATCTTCGACAAAACCTCACACATGCCCA CCGTGCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA S GTCTCTCTTCCGCCAAAACCCAAAGACACCTC E ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG - GTGACGTGAGCCACGAAGACCTTGAGGTCAAGTTC 5 AACTGGTACGTGACGGGTGGAGGTGATAAAGCC 5 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACACAGCAG 6 TACCGTGGTACGCTCTCACCGTCTGTGACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAAGAAAC ATCTCAAAGCCAAAGGACGCCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCGCGTCAAAGGC TTCTATCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGCAGCCGGAGACAACTACAGACACGCCCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGACGAGGTGGCAGCAG GGGACGCTTCTCTATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT CTGCACACCGGTTACGCAGAAAGACCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GAAGTCAGCTGGTGGAAAGCGGAGGAGATTTGGTCAGGCAGG AGGAAGTCTGAGGCTGAGTTGTGCCGTAGCGGTAGAACATTTA GTAGTTATGCTATGGGTGGTTTAGGCAGGCTCTTGGAAAGGAG AGGGATTCTGTGGTGGCTATCAATGGAGCAGCGGCTCTACATA CTACGCTGATTCCTGTGAAGGAAGGTTCACAACTCCAGGGACA ATGCTAAGAACACAATGTAATCTGCAGATGAACAGCTCAAGCCT GAGGACACCCGCGTTTACTATTGGCGCTGGATACCAAAATCAA CAGCGCAACTACACTTCAAGGACTAGTATGACTACTTGGG GCCAGGGCACACAGGTGACAGTTTTCATCCGAGCCCAATCTTCT GACAAAACCTCACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAATCTCT GGGGGACCGTACGTCTTCTCTTCCCCCAAAAACCCAGGACA CCCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCACTGGTACGT GGACGGCTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAAAGCCGGGAGG AGCAGTACACAGACAGTACCGTGGTACGCTCCACCGTC CTGCACAGGACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGT CTCCAAAAGCCCTCCAGCCCTCGAGAAAACCAATCTCCA AAGCCAAAGGGAGCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCTGCCCC CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACAGGTACGCCGTGGTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGGACATCGCCGTGGATGGG AGACAAATGGGACCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCC GTGCTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGACAAAGACGAGGTGGCAGCAGGGGACGTTCTCATGCT CCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAAACACTACACGCAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGTAAA (SEQ ID NO:154)
F	GAGCCCAAATCTTCGACAAAACCTCACACATGCCCA CCGTGCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA S GTCTCTCTTCCGCCAAAACCCAAAGACACCTC E ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG - GTGACGTGAGCCACGAAGACCTTGAGGTCAAGTTC 5 AACTGGTACGTGACGGGTGGAGGTGATAAATGCC 8 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACACAGCAGCAG 3 TACCGTGTGTCAGGCTCTCACCGTCTGTGACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTC TCCACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAAGAAAC ATCTCAAAGCCAAAGGACGCCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCGCGTCAAAGGC TTCTATCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGCAGCCGGAGACAACTACAGACACGCCCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGACGAGGTGGCAGCAG GGGACGCTTCTCTATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT CTGCACACCGGTTACGCAGAAAGACCTCTCCCTG	TACTTCGGCAAGCTGGTTCCTCAAGCTGCTCGGTATCAGGAACCT GAAAGATCAGGTGCTGTTCTATCGATCAGGGCAACAGGCCCTGT TCGAGGATATGACGACTCCGATGTGCGCGACAAACGACCTAGA ACCATCTTCATCTCTATGTACGCCGATTCACGACCAAGGGG CATGGCTGTGACAAATTCCTGTGAAGGTGGAGAAGATCTCCACC TGTCCTGGAAACAAAAATCATTTCTTCAAGGAGATGAACCCC CCGCACAACTCAGGACACTAAAGCGACATCATCTTCTTCCA GAGGAGCGTCCCGGCCATGATAACAAATGCAATTCGAATCCA GCTCTACGAAGGTACTTCTCGCGTGAAGGAAAGGAGAC CTGTTCAAATGATCTCTCAAGAGGAGGACGAGTTGGGGACAG ATCCATTATGTTACCGTTTCAGAACGAGGAC GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTACACATGCCACCCGTGCCC AGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCC CAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCCGACCCCGAGGTC ACATGCGTGGTGGAGCGTGAAGCCAGAACCCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGACGCGGTGGAGGTGATTAATGCCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTC ACGCTCTCACCGTCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGAAGGTCTCCACAAAGCCCTCCAGGCCCAATCG

TC1CCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	AGAAAACCAATC1CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACACAG GTGTACACCC1GCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCT1G1GTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAG1GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACACTAC AAGACCAGCCT1CCG1GTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTT CTACAGCAAGCT1ACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCT1CATGTCCGTGATGCA1TAGGCTCTGCACAACCCAC TACACGCAGAAGAGCCT1CTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:155)
F U S E - 5 8 4	TACTTCGGCAAGTGCACCTCCAAAGCTGTCCGTGATCCGGAACCT GAACGACCAAGTGTCTTTCATCGACCAAGGCAACAGGCCTCTCT TCGAGGATATGACCGACTCCGACGTGGCGATAAAGCTCTCTAGA ACCATCTTCA1TCTCCATGTACGGGACTCCAGCCCAAGAGG AATGGCTGTACAAATTTCCGTGAAGTGGAGAAAATCTCCACCC TGTCCGTGGAGAACAAAGATCATCTCTTCAAAGAGATGAACCCC CCCGACAACATCAAAGACACCAAGACCGGACATCATCTTTTCCCA GCGCTCTGTCCCGGCCACGATAATAAAATGCAGTTCGAA1TCCA GCTCCTACGAAGGTACTTCTCTCGCGTCGAAAAGGAAAGGGAC CTCTTCAAGTTGATCTCTGAAGAAGGAGGAGAACTGGGGGACAG GAGCATCA1GTTCACCGTGCAGAACGAGGAC GAGCCCAAA1CTTCTGACAAAAC1CACACATGCCCAACCGTGTCCC AGCACCTGAAC1CTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCTTCCCCC CAAAACCCAAAGGACACCTCTCATGATCTCCCGACCCCGAGGTC ACATGCGTGGTGGACGTGAGCCACGAGACCCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACTGGACGGCGTGGAGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGGGGAGGAGCAGTACAAACAGACGTACCGTGTGGTC AGCGTCTTCA1CCGCTCTGACCAAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA GTACAAGTGCAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCCA1CG AGAAAACCA1TCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCC1GCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCAGCCT1G1GTGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAG1GGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACACTAC AAGACCAGCCT1CCG1GTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTCT CTACAGCAAGCT1ACCGTGGACAAGACAGAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCT1CA1GTCCGTGATGCA1TAGGCTCTGCACAACCCAC TACACGCAGAAGAGCCT1CTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:156)

F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTACACATGCCCA CCGIGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGACACCTC ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGACGTGAGCCACGAACCCCTGAGGTCAAGTTC 5 AACGTGACGTGACCGGCGTGGAGGTGCAATAIGCC 8 AAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAG 5 TACCGTGTGTCAGCGTCTTACCGTCTCTGCAACAG GACGTGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTTC TCCAAAGAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAACCC ATCTCAAAGCCAAAGGAGCCCGGAGAACCCACAG GTGTACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTGAGCTGAGTGGCGGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGAGAGC AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCT CCGIGCTGACCTCCGACGCTCTTCTTCTCTG AGCAAGCTACCGTGGACAAAGCAGGTGGCAGCAG GGAAAGCTTCTATGTCCTGGTATGATGAGGCT CTGACAACCGGTTACGCGAAGAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGTAA (SEQ ID NO:114)	TACTTCGCAAGCTGCGTTCCAAAGCTGTCCTGTATCCGGAACCT GAACGACAGGTGCTGTTCTAICGACCAGGGCAACAGGCTCTCT TCGAGGATATGACCGACTCCGACGTGAGGCAACCGCTCTAGA ACCATCTTCATCATCTCCATGTAGAAATTTCAACCCAGGGG CATGGCGTGACAAATTTCCGTTAAGGTGGAGAAATCTCCACAC TGTCGGTGAACCAAGATCACTCTTCAAGAGATGAACCCC CCGACACATTAAGACACAAAAGCGATATCACTCTTCCCA GAGGAGCTGCCCGGCAATGATAAAGATGCAATTCGAAAGCT CTCTCAAGAGCTACTTCCIGSCCGTCGAAAAGGAAAGGAC CTGTTCAAACTGATCTTGAAGAGAGGATGAATTTGGCGACAG GTCCATATGTTACAGTGCAGAACGAGGACGAGCCCAAAATCTT CTGACAAACTACACATGCCACCGTGGCCACCTGAATC CTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGA CACCTCATGATCTCCGACCCCGAGGTCACTGCGTGGTGG TGGACGTGACCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCACTGGTAC GTGACGGCGTGGAGTGCAATATCCAAAGACAAAGCCCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCTGTGGTCAGCTCCTCACCG TCTGACAGGACTGGTGAATGGCAAGGATCAAGTGAAG GTCTCCAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAACCAATCTC CAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAAGGTGTACCCCTGC CCCCATCCCGGAGGATGACCAAGAACCCAGGTCAAGCTGTGG TGCTTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGACCAATGGCAGCCGGAGAACCACTACAAGACCAAGCTC CCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTCTTACAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGCAGGTTGGCAGGGAACGCTTCTCATG CTCCGTGATGATGAGGCTCTGACAAACCACTACAGCGAAGA GCCCTCCCTGCTCCGGTAA (SEQ ID NO:157)
F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTACACATGCCCA CCGIGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGACACCTC E ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGACGTGAGCCACGAACCCCTGAGGTCAAGTTC 5 AACGTGACGTGACCGGCGTGGAGGTGCAATAIGCC 8 AAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCAG 6 TACCGTGTGTCAGCGTCTTACCGTCTCTGCAACAG GACGTGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGTTC TCCAAAGAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAACCC ATCTCAAAGCCAAAGGAGCCCGGAGAACCCACAG GTGTACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGACAGCTGAGCTGAGTGGCGGTCAAAGGC TTCTATCCAGGACATCGCGTGGAGTGGAGAGC AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCT CCCGTGTGACTCCGACGCTCTTCTTCTCTG AGCAAGCTACCGTGGACAAAGCAGGTGGCAGCAG	TACTTCGCAAGCTGCGTTCCAAAGCTGTCCTGTATCCGGAACCT GAACGACAGGTGCTGTTCTAICGACCAGGGCAACAGGCTCTCT TCGAGGATATGACCGACTCCGACGTGAGGATAACCGTCCAAGG ACCATCTTCATCATCTCCATGTAGAAATTTCAACCCAGGGG AATGGCTGTACAAATCTCCGTGAAAGTGGAGAAATTAGCACCC TGTCGGTGAACCAAGATCACTCTTCAAGAGATGAACCCC CCGACACATCAAAGACACCAATCCGACATCACTCTTCCCA CGCTCTGTCTGGCAGCATAAACAAATGCAATTCGAAAGCT CTCTCAAGGAGTACTTCTCTCCGCTCGAAAAGGAAAGGAC CTGTTCAAGTGTATCTTGAAGAGAGGAGCTGGGGACAG AAGCATATGTTACCGTTTCAGAACGAGGACGAGCCCAATCTT TGACAAACTACACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAATC CTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGA CACCTCATGATCTCCGACCCCGAGGTCACTGCGTGGTGG TGGACGTGACCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCACTGGTAC GTGACGGCGTGGAGTGCAATATCCAAAGACAAAGCCCGGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCTGTGGTCAGCGTCTCACCG

	GGGAACGTTCTTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACACCGGTTTACGCAGAGAGCCCTCTCCCGT TCGCCGGTAAA (SEQ ID NO:114)	TCCTGCACACGAGCTGGCTGAATGGCAAGAGTACAAGTGCAAG GTCCTCAACAAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTC CAAAGCCAAAGGGACCCCGAGAACCCACAGGTGTACACCCCTGC CCCATCCCGGGAGAGATGACCAAGAACCCAGGTGAGCCTGTGG TGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGCATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGACCGGAGAGAACACTACAAGACCAACGCCCTC CCGTGAGACATCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACTCTCTCAIG CTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAGAAGA GCCTCTCCCTGTCGCCGGTAAA (SEQ ID NO:158)
F	GAGCCCAATCTTCTGACAAAACCTCACATGCCCCA CCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA S GTCCTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTC E ATGATCTCCCGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG - GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTTGAGGTCAAGTTC 5 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGCAATAATGCC 8 AAGACAAAGCCGGGAGGAGAGTACAACAGCACG 7 TACCGTGTGCTAGCGTCTTACCGTCTCTGCACCA GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC TCCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAC AICTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC AATGGGACGCGGAGAACACTACAAGACCACGCC CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCTG AGCAAGCTACCCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAG GGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCT CTGCACACCGGTTTACGCAGAGAGCCCTCTCCCGT TCGCCGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GAGCCCAATCTTCTGACAAAACCTCACATGCCCCACCGTGCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCC CAAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTC ACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAA GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGTACCGTGTGGTTC AGCGTCTTCAACCGTCTGTACACGAGTGGCTGAATGGCAAGGA GTCAAAGTGAAGGTCTTCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGACGCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGTACCAAGAACCA GGTCAGCCTGTGGTGGTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGAGAACCACTAC AAGACACGCTCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGTCTGGTGTGATGATGAGGCTCTGCACACCCAC TACACGCAAGAGCTCTCCCTGCTCCGGGTAAA GCTGTGAACCCGTGGAAGATAATGTATCAATTTCTGTGGCCAT GAAGTTCAATTGACAAACCTGTACTTCTATCGCCGAAGATGATG AAAACGGAGGAGGAGGAAGCCACTGGGATGACAGGCCAGGGTG GTGGAGGAGGAGGCACA ATCGAACAGGACTACTTCGAAAAACTGGAATCCAAACTGAGCGT GATCAGGAACCTGAACGACCAAGGTGTGTATCGACCAAGGCA ATCGCCCCCTTTTGGAGACATGACCGACTCCGACGTCCGGGAC AAGCTCCCAAGGACCATTTTCACTCATCTCCATGTACAAAGACTC CCAGCCAAAGGGCATGGCCGTGACCATCTCCGTCAAGGTGGAGA AGATCTCCACCTGTCCGTGGAAAAACAAGATCATCTCTTCAAA GAGATGAACCCCCCGACACATCAAGACACAAATCCGACAT CATCTTCTCCAGGCTCCGTGCTGGGACGACAAACAAATGTC AGTTCGAATCTCTCTACGAGGGTACTTCTCTCGCCGTGAA AAAGAAAGAGACTTGTTCAGGCTCATCTCTCAAGAGGAGGACGA GCTCGGGACAGGTCAATCATGTTTACCCGTGCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:159)

GGGAACGCTCTTCATGCTCCGCTGATGCAATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGCAGAGAGGCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	TCTTGACACCAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAG GTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAAACCAATCTC CAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCG CCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACGCTGTGG TGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCCCTC CCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGCAGAGGTGGCAGAGGGGAACGCTTCTCTCATG CTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACCAACCACTACACGCAAGA GCCCTCCCTGCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:161)
F GAGCCCAATCTTCTGACAAAACCTCACATGCCCA U CCGTGCCCAAGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCA S GTCTTCTCTTCCCTCCCAAAACCCAGGACACCTC E ATGATCTCCCGACCCCGAGGTCAATGCGTGGTG - GTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC 6 AACTGGTACGTGACGGCGTGGAGTGCATAATGCC 0 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAG 1 TACCGTGTGGTACGCTCTCACCGTCTGCACCG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTC TCCACAAAGCCCTCCAGCCCTCCATCGAGAAAACC ATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTACGCTGAGCTGCGCGTCAAAGGC TTCTATCCCAAGCAGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGACGCCGAGAACAACTACAAGACCAAGCCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGCTTCTCTATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGCAGAGAGGCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	TACTTCGGCAAGCTGGAGTCCAAGCTGCCGTGATCCGGAACCT GAACGACCAAGTGTCTGTTTCATCGACAGGGCAACAGGCTCTCT TCGAGGATATGACCGACTCCGACGTGAGGGATAACGCTCCAAGG ACAACTTCTATCTCCCACTACGCCGACTCCAGGCCAAGAGG AATCGCTGTTACATCTCCGTGAAGTGGAGAAAATTAGCACAC TGAGCGTGGAGAACAAAGATCATCTCTTCAAGGAGATGAACCCC CCGACAACTCAAGGACACCAAAAGCGACATCATCTTCTTCCA GCGCAGCTGCCCGACATGATAACAAAATCCAGTTCGAATCCT CCAGTACGAGGCTACTTTCTGGCGTCCGAAAAGGAAAAGAGAC TTGTTCAAGTTGATCTGAAAGAGGAGCAGCTGGGGACAG AAGCATCATGTTACCGTTTCAGAACCAAGACGAGCCCAATCTT CTGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCACCACTGAATC CTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCTCCCAAAACCCAAAGGA CACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTCAATGCGTGGTGG TGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTAC GTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGA GGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGTCTCACCG TCTGCACCAAGGCTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTSCAAG GTCTCCAACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAAACCAATCTC CAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTGCG CCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACGCTGTGG TGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG GGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCCCTC CCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTC ACCGTGGACAAGCAGAGGTGGCAGAGGGGAACGCTTCTCTCATG CTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACCAACCACTACACGCAAGA GCCCTCCCTGCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:162)

F	GAGCCAAATCTTCTGACAAAACCTACACATGCCCCA	TACTTCGGCAAGCTGGAGTCCAAGCTGTCCTGGTATCCGGAACTT	
U	CCGTGCCAGCATCTTCTGACAACTCTTGGGGACCGTCA	GAACGACGAGTGTGTTTCATCGACAGGGCAACAGGCCCTCTCT	
S	GTCTTCTCTTCCGCCCAAAACCCAGGACACCTCTC	TCGAGGATATGACGAGATCCGACGTGAGGATAAACGCTCCAAGG	
E	ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	ACAATCTCACTATCTCCAAAGTAIGCCGACTCCAGCCCAAGGGG	
-	GTGGACGTGAGCCAGCAAGACCTTGAGTCAAGTTC	AATCGCTGTGACAAATTCCTGTAAGTGGAGAAATCTCCACCC	
6	AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGTGATATAATGCC	TGTCGTGGAACAAGATCATCTCTTCAAAGAGATGAACCCC	
0	AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAAGCAGCAG	CCGACAAATCAAGGACACCAATCCGACATCATCTTCTTCCA	
2	TACCGTGGTACGCTTCCACCGTCTGACCCAG	CGCTCTGTGCTGGGACGATAACAAAATCCAGTTCGAAITCCA	
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGTCAAGT	GTCTTACGAGGGTACTTCTCGCGCTGAAAAGGAAAGGGAC	
	TCCAAAGCCCTCCAGCCCTCCATCGAGAAAAC	CTGTTCAACTCATCTCTGAAGAAGGAGCAACTGGGAGACAG	
	ATCTCAAAGCCAAAGGACGCCCGGAGGAGATGACC	ATCCATCATGTTTCAGAGTCAGAACGAGGACAGGCCAAATCTT	
	GTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC	CTGACAAACTCACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTC	
	AAGAACCAAGTACGCTGAGCTGCGCGTCAAAGGC	CTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGA	
	TCTATCCAGGACATCGCCGTGGATGGGAGAGC	CACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTGG	
	AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAGAACACGCCCT	TGGACGTGAGCCAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCACITGGTAC	
	CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCGTG	GTGGACGGCTGGAGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGA	
	AGCAAGCTCTTCTGATGCTCCGTGATGATGATGAGGCT	GGACGAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCTACCG	
	GTGCAACACCGGTTCACGCAAGAGAGCTCTCCCTG	TCTTGACCAAGAGCTGGTGAATGGCAAGGATACAAGTCAAG	
	TCTCCGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCAATCGAATAACCAITCTC	
		CAAAGCCAAAGGAGCCCGAGAACACAGGTGTACACCTGC	
		CCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACGCTGTGG	
		TGCTGTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTG	
		GGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACAACTACAAGACCCACGCTC	
		CCGTGTGACTCCAGCGGTCTCTTCTCTCTACAGCAAGCTC	
		ACCGTGGACAAGCAGGTGGCAGGGGAACTCTTCTCATG	
		CTCCGTGATGATGAGGCTCTGACACCACTACCGCAGAGA	
		GCCTCTCCCTGTCTCCGGTAAA (SEQ ID NO:163)	
F	CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCTGGACAGGACTCGTGACCCAAAG	CAGGTGCAGCTGAAGCAGTCTGGACAGGACTCGTGACCCAAAG	
U	CAGCCAAGTCAGTCTCTCTCCATCACTACATGACAGTC	TCAGTCTCTCTCCATCACTATGACAGTCTCCGGCTTCTCTCTCA	
S	TCCGGCTTCTCCCTCACAACTACGGGTCCACITGG	CAAACTACGGGTCCACTGGTGGCAGTCACTCGGAAAGGC	
E	GTGACAGTCACTGGAAGGACCTCGAATGGCTC	CTCGAATGGCTCGCGTGAATGGTCCGGAGGAAATACCGACTA	
-	GGCGTATCTGGTCCGGAGGAAATACCGACTACAAC	CAACACCCCTTTTACTTCCAGGTGTCATCAACAAGATAAAT	
6	ACCCCTTTTACCTCAGGCTGTCCATCAACAAGGAT	CCAACTCCAGGTGTCTTCAAGATGAATAGCTCGAGTCCAAAC	
2	AATTCGAAGTCCAGGTGTCTTCAAGATGAATAGC	GATACCGCATCTACTACTGCGCCAGGCTCTGACATATACGA	
4	CTGCAGTCCAACGATACCGCATCTACTACTGCGCC	CTACGAGTTCGCTACTTGGGCCAGGAACTGTTGACCGTGT	
	AGGGCTCTGATATACGACTACGAGTTCGCTTAC	CCGCTGTAGCAACAAGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGACCCC	
	TGGGGCCAGGAACTGGTACCGTGTCCGCTGCT	TCTTCCAAAGACCTCTGGGGCACAAGGCCCTTGGGTGCTCT	
	AGCACCAAGGCCCATCGGTCTTCCCCCTGGACCC	GGTCAAGGACTACTTCCCGAACCCGCTGACGGTGTCTGGAACT	
	TCTTCAAGAGCACTCTGGGGCACAAGGCCCTGTG	CAGGCGCTTACCAAGCGGCTGCACTTCCGGCTGTCTTA	
	CGGTCTGTGTAAGGACTACTTCCCGAACCCGCTG	TCTTCCAGGACTACTTCTCTCAGCAGTGTGGTACCGTGC	
	ACGGTCTGTGGAATCAGGGCCCTGACCAAGCGGC	CTCCAGCAGCTTGGSCACCCAGACCTACATCTGCAACGTAATC	
	GTGCACACCTTCCGGCTGTCTTACAGTCTCAGGA	ACAAGCCAGCACACCAAGGTGGCAAGAAAGTTGAGCCCAAA	
	CTCTACTCCCTACGACGCTGGTACCGTGCCTTCC	TCTTGTGACAAAATCACATGCCCACCGTGCACCAAGCTGA	
	AGCAGCTTGGGCACCCAGACCTACATCTGCAACGTG	ACTCTTGGGGGACCGCTCAGTCTTCTTCTTCCCCCAAAACCCA	
		GACATTTCTGTGACCCAGAGCCCCCGT	
		GATCTGAGCGTGAAGCCCCCGGAGAGA	
		GAGTGAAGTCTTGTGAGAGCCAGC	
		CAGAGCATCGGCACCAACATCCACTG	
		GTATCAGCAGCGGACCAACGCGAGCC	
		CCAGACTGCTGATCAAGTACGCCAGT	
		GAGAGCATCAGCGGAATCCCTTCTAG	
		GTTTACGCGGATCAGGACGCGGACCG	
		ACTTCACTGATATCAACAGCGTG	
		GAAAGCGAAGACATCGCCGACTATTA	
		CTGCCAGGAAACATAACTTGGCCCA	
		CCACTTCGGCGCCGACCAAGCTG	
		GAACTGAAACGTACGGTGGCTGCAC	
		ATCTGTCTTCACTTCCCGCACTCG	
		ATGAGCAGTTGAAATCTGGAACCTGC	
		TCTGTGTGTGCTGTGAATAACTT	
		CTATCCAGAGAGGCCCAAGTACAGT	

	AATCACAAGCCCAAGCAACCAAGGTTGGACAAGAAA GTTAGCCCCAAATCTTGTGACAAAACCTCACACATGC CCACCGTGCCAGCACCTGAACTCTCTGGGGGACCG TCAGTCTTCTCTTCCCTCCAAACCAAGGACACC CTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTG GTGGTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAG TTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAATAAT GCCAAGACAAGCCCGGAGGAGAGTACAACAGC ACGTACCGTGTGTCAGGCTCTCTACCGTCTTGCA CAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAG GTCTCAACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAA ACCATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCA CAGGTGTACACCTGCCCTCATCCGGGAGGAGATG ACCAAGAACCAGGTACGCTGAGCTGGCCGTCAAA GGTCTTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAG AGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCACG CTCTCCGTGCTGGAATCCGACGGCTCTTCTTCTC GTGAGCAAGCTCAGCGTGGAACAAGCAGGTGGCAG CAGGGCAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAG GCTCTGCAACAACCGCTTACGCAGAGAGCCCTCTCC CTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:123)	AGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGGGTG GTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTTGAAGTCAAGTTCAACTG GTACGTGGACGGCTGGAGTGCATATATGCCAAGACAAGCCGC GGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTC ACCGTCTTCACACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATCAAAAGT CAAGGTCTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCTATCGAGAAAACCA TCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCCACAGGTGTACACC CTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTACAGCT GTGGTCCCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGG AGTGGGAGACAATGGGACCCCGAGAACAACTACAAGACCACG CTTCCCGTGTGACTCCGAGCGCTCTTCTTCTCTACAGCAA GCTCACCGTGGACAAGAGAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCT CATGCTCCGTGATGATGAGCTCTGCAACACACTACACAGCAG AAGAGCTCTCCCTGTCTCCGGTAAAGTGGCGGAGGGCTTGG TGGTGGAGATCCGGGGAGGAGTTTCAGGAGCGCGGGGAAAGTG CTGCTGAACCTGTGGAAAGATAATGTATGATCAATTTTGTGGCCATG AAATTTATGACAACACCTGTATTTTCAATCGCCGAAGATATGA AAACGGGAGGAGGAACCCCTGGGACTCGAGGTAGAGTGG TGGAGGAGGAGGAACCATCGACGAGACTATCTCGGGAACACTG GAATCTAAGCTGTGAGTATCAGGAACCTGAAACGATCAGGTGCT GTTCATTACCAAGGGCAACAGGCCCTTGTGAGGATATGACAG ACAGCGACGTGAGGGACACGCTCCACAGAACCATCTTCAATTATC TCCAAGTACGGAGACAGCCAGCCCGAGGGGATGGCTGTATTACCAT CTCCGTGAAGTGGAGAAAGATTTCCACCTTGTACGTGGAGAACAA AAATCATCTCTTCAAAGAGATGAACCCCGCCGACAACTCAAG GACACCAAGTCCGACATCATCTTCTTCCAGCGCTCTGTGCCCTGG GCACGACAACAAGTCCAGTTCGAGAGTCCAGCTACAGGGCT ACTTCTGGCCGTGAGAAAGGAACGCGACCTGTTCAAACTCATC CTGAAAAGGAGGACGAACCTGGGAGACAGGTCCCATCATGTTTAC CGTGCAGATGAAGAC (SEQ ID NO:164)	GGAAGGTGGATAACGCCCTCCCAATCG GGTAACCTCCAGGAGAGTGTACACAGA GCAGGACAGCAAGGACACCTTACA GCCCTCAGCAGCCTTACGCTTACG AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT CTACGCTGCGAAGTACCCATCAGG GCCCTGAGTTCGCCGTACAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO:186)
F U S E - 6 2 5	GAAGTGCAGCTGGTGGAGCGGAGGAGGATTGGTG CAGCTGGAGGAAGCTGAGGCTGAGTTGTGCCGT AGTGGGTTTAAATCAAGGACACATATCCACTGG GTGAGGAGGCGCCCGGAAAAGGATTGGAGTGGTG GCACGGATTACCCCAACCAATGGATACACAAGGTAC GCGGACTCCGTGAAGGCGAGGTTCCATCTCCGT GACACAAGCAAGAACACAGCTACCTGCGAGATGAAC TCCCTGAGGCGAGAGATACCTGCTGTACTATTGC TCCAGGTGGGAGGAGACGGATTCTATGCAATGGAC TACTGGGCGCAGGGAACACTGGTGACCGTGTCTAGC GTAGCACCAAGGCCCATCTGGTCTTCCCTTGGCA CCCTCTCCAAGAGACCTCTGGGGCACAGCGGCC CTGGGCTGCTGTCAAGGACTACTTCCCGAACCG GTACGGTGTGCTGGAACCTCAGGGGCCCTGACCGC	GAAGTGCAGCTGGTGGAGCGGAGGAGGATTGGTGCAGCCTGG AGGAAGCTCAGGCTGAGTTGTGCCGTAGTGGTTTAAATCA AGGACACATACATCCACTGGTGGAGCAGGCCCGGAAAAGGA TTGGAGTGGTGGCACGGATTATCCCAACCAATGGATACAAAG GTACGCCACTCCGTGAAGGCGAGGTTCCATCTCCGCTGACA CAAGCAAGAACACAGCTTACTGAGATGAATCTCTGAGGGCA GAAGATATGCTGTGTACTATTGTCTCCAGTGGGAGGAGACGG ATTCTATGCAATGGACTACTGGGCGCAGGAACACTGGTACCG TGCTAGGCTAGCACCAAGGCCCTTCCGTTCTTCCCTTGGCA CCCTCTCCAAGACACTTCCCGGAGCCGAGCGGCTTGGCTG CTGGTCAAGGACTACTTCCCGGAAACCGGTGTGCTGGTA ACTCAGGCGCCCTGACAGCGGCGTGCACACTTCCCGCTGT CTACAGTCTCAGGACTACTTCTCTCAGCAGCGTGGTACCGT GCCCTCCAGCAGCTTGGGCAACCGAGACCTATCATCTGCAACGTGA ATCTGTCTCATCTTCCGCGCAATCTG	

	GGCGTGCACACCTTCCGGGTGTCCTACAGTCTCTCA GGACTCTACTCCCTCAGCAGCGTGGTGACCGTGCCC TCCAGCAGCTTGGGACCCAGACCTACATCTGCAAC GTGAATCAAGCCAGCAACACCAAGTGGACAAG AAAGTTGAGCCCAATCTTGTGACAAAATCACA TGCCACCGTGCCAGCACTGAATCTCTGGGGGA CCGTAGCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGAC ACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGC GTGGTGGTGAAGTGAAGCCACGAAGACCTTGAGGTC AAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCAI AATGCCAAGACAAAGCCGGGAGGACAGTACAA AGCACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTCACCGTCTCTG CACAGGACTGGTGAATGGCAAGGATACAAGTGC AAGGTCTCCAAAGACCTTCCAGCCCCCATCGAG AAAACCAATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAA CCACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCGGGAGGAG ATGACCAAGAACCCAGGTACGCTGAGTGTGCGCCGTC AAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGG GAGACCAATGGGAGCCGGAGAACCAACTACAAGACC ACGCTCTCCGTGTGACTCCGACGGCTCTCTTCTC CTCGTAGCAAGTACACGTGGGACAAAGCAGCAGGTGG CAGCAGGGGAACGTTCTCATGCTCCGTGATGCAI GAGGCTCTGCACAAACCGCTTACGCGAAGAGCCCTC TCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:124)	ATCAAGAAGCCAGCAACACCAAGGTGGACAAGAAAGTTGAGCCC AAAATCTGTGACAAAATCACACATGCCACCGTGCCAGCACC TGAATCTCTGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCCAAAA CCAAGGACACCTCAIATCTCCGGACCCCGAGGTCAATGC GTGGTGTGGAAGTGAAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAA CTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCAATAATGCCAAGCAAAAGC CGGGGAGGAGCAGTACAAACAGCAGTACCGTGTGGTCAAGCTC CTACCCCTCTGACCAAGGACTGGTGAATGGCAAGGATACAA GTGCAAGGTCTCCAAAGACCTCCAGCCCTCATCGAAGAAA CCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTAC ACCTTGGCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTACG CCTGTGGTGGTCTGGTCAAGGCTTCTATCCAGCAGCATCGCCG TGGAGTGGAGAGCAATGGGACAGCCGGAGAACAACTACAAGACC ACGCTTCCCGTGTGAGTCTCCAGCGGCTCTTCTCTCTACAG CAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGAGGAAACGTCT TCTATGCTCCGTGATGCAATGAGGCTCTGCACAACTACACTACAG CAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGTGGCGGAGGGTC TGGTGTGGAGGATCCGGGGAGGAGGTTTCAGGAGCGGGGGAA GTGTGTGTGAACCTGTGGAAGATAATGTGATCAATTTTGTGGCC ATGAAAATTTATGTACAAACCTGTATTTCATCGCCGAAGATGA TGAACCGGGAGGAGGAGGAAACCCCTGGGACTGCAGGCTAGAG TGGTGGGAGGAGGAGGAAACCACTGAGCAGGACTACTTCGGGAAA CTGGAATCTAAGCTGTGATTTATCAGGAACCTGAACGATCAGGT GCTGTTCATTGACAGGGCAACAGGCCCTTGTGTTGAGGATATGA CAGACGACGCTGAGGGAACAACGCTCCAGAACCATCTTCATT ATCTCCAAGTACGGAGACAGCCAGCCAGGGGATTTGGCTGTATC CATCTCCGTGAAAGTGGAGAAGATTTCCACCTTGCTAGTGGAGA ACAAAATCATCTCTCTTCAAGAGATGAACCCCGGACCAACATC AAGGACACCAAGTCCGACATCATCTTCTCCAGCGCTCTGTGCC TGGCACGACAACAAAGTCCAGTTCGAGAGCTCCAGCTACGAGG GCTACTTCTGGCCGTCGAGAAGGAACCGGACCTGTTCAACTC ATCTTGAAAAGGAGGACGAACTGGGAGACAGGTCCATCATGTT CACCGTGCAGATGAAGAC (SEQ ID NO:165)	ATGAGCAGTTGAAAATCTGGAACCTGGA TCTGTTGTGCTGCTGCTGAATAAATCTT CTATCCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGTGGATAACGCCCTCCAAATCG GGTAATCCAGGAGAGTGTACACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCACTACAA GCCTCAGCAGCACCTTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT CTACGCTGCGAAGTCAACCTCAGG GCTTGTGCTGCCCCGTCAAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO:187)
F U S E - 6 2 7	GAACCTAAATCCTCCGACAAAACCCACACCTGCCCC CCTTGCCCTGCTCTGAAGCTGTGGAGACCTTCC GTGTTTCTGTTTCCCCCAAGCCCAAGGACACCTC ATGATCTCCAGGACCCCGAGGTCACTGCTGTGTT GTGACGCTGTCCCACGAAGATCCTGAAGTTAAATTT AAGTGGTACGTGGAACGGCGTGGAAAGTGCACAAACGCC AAGACAAAACCCCGGAGGAACAGTATAACTCCACC TACAGGGTGGTGAAGCTGTGACAGTGTGACACAG GACTGGCTGAACGGCAAGGAATACAAGTGAAGGTG TCCAACAAGGCCCTGGCGCTCTCTATTGAGAAAAT ATTCTAAAGCCAAAGGACAGCCCGGGAGCCACAG	GAAGTGCAGCTGGTGGAGCGGAGGAGGATTTGGTGCAGGCAGG AGGAAGCCTGAGGTGAGTTGTGCCGCTAGTGGAAAGGACATTTA GTTCTATGCAATGGGTGGTTTCAGGACGCCCCAGGAAAGGAA AGGGAGTTTGTGGTGGCCATCAACTGGAGTAGCGGATCTACATA CTACGTGATTTCTGTGAAGGGCAGGTTTCACTCAGCCGGGACA ATGCTAAGAACACCAATGATACCTGCAAGATGAACAGCTTGAAGCCT GAGGACACCGCGTGTACTATTTCGCGCGTGGATATCAGATCAA TTCGCGCAACTACAACTTAAGGACTACGAGTATGACTACTGGG GCCAGGGCACACAGGTGACAGTGTCACTCCGAACCTAAATCTCC GACAAAACCCACACCTGCCCCCTTGGCCCTGCTCTGAGAGTGC TGGAGGACCTTCCGTGTTTCTGTTTCCCCCAAGCCCAAGGACA	

	GTTTACAACTGCTCCCTCCAGGGAAGAGATGACC AAGAACAGGTACGCTGCTCTGCGCTGTAAAGGGC TTTACCCCTCCGACATCGCGTGGAAATGGGAATCC AATGCCAGCCCGAGAACAACTACAAAACCAACCCC CCGTGCTGGAATCCGATGGAATCTTTCTTCTTGTTG TCCAAGCTGACCGTGGACAAAGTCCAGATGGCAGCAG GGCAATGCTTTTCTGCTCCGTGATGACAGAGGCC CTCCATAACAGATTACCCAGAAATCCCTGTCTCCCTG TCTCCGGAAAG (SEQ ID NO:125)	CCCTCATGATCTCCAGGACCCCGAGGTCACTGCGTTGTTGTG GACGTGTCCCACGAAGATCCTGAAGTTAAATTTAACTGGTACGT GGACGGGTGGAAAGTGCACAACGCCAAGACAAAACCCCGGAGG AACAGTATAACTCCACCTTACAGGTGGTGAAGCGTCTGACAGTG CTGCACAGGACTGGCTGGAAGGCAAGGAATACAACTGCAAGGT GTCCAAACAGGCTTGGCGCTCTCTATTTGAGAAAATATTTCTA AAGCCAAGGGACAGCCCGGGAGCCACAGGTTTACACACTGCC CCCTCAGGGAAGAGATGACCAAGAACCCAGGTGACCTGTGGTG CTGTGTAAGGATTTTACCCCTCCGACATCGCCGTGGAAATGGG AAAGCAACGGCCAGCTGAGAACAACTACAAAACCAACCCCCCA GTGCTGACTCCGACGGATCTTTCTTCTGTACTCTAAGTTGAC CGTGGACAAGTCCAGGTGGCAGGAGGAAACGTGTCTCTGCT CTGTGATGACAGGCCCCTGCAACCACTATACCCAGAAAGAT TTGTCCCTGTCCCGGCAAGGTGCTGAACCTGTGGAAGATAA TGTGATCAATTTGTGGCCATGAAATTTATTGACAAACACCTGT AATTCATCGCCGAAGATGATGAACCACTTGAACAGGACTATTT GGAAGCTGGAATCCAAATTGAGCGTGATCCGGAACCTGAACGA TCAGGTGCTTTCATCGACCAAGGCAACAGGCCCTGTCTCGAGG ACATGACCGACTCCGACGTGAGGGAACAACGCCCTAGAACAAATC TTTCATCTTCCAAAGTACGGAGACTCCAGCCAAAGGGCCCTGGC TGTTACAAATCCGTGAAGGTGGAGAAGATCTCCACCTGTCTCG TGGAAACAAGATCATCTCTTCAAGGAGATGAACCCCCCGGAC AACATCAAGGACACCAATCCGACATCATCTTCTTCCAGCGCTC CGTGCTGGGCACGATAACAAAGTCCAGTTCGAGTCCAGCTCCT ACGAGGGCTACTTCTGGCGCTGAAAAGGAAAGGACCTGTTC AAGCTGATCTGAAGAGGAGGACGCTGGGAGACAGGAGCAT CATGTTACCCGTCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:166)	GAAGTGCAGCTGTGGAGAGCGGAGGAGGATTGGTGACGGCAGG AGGAAGCCTGAGCTGAGTTGTGCGCTAGTGGAAAGACATTTA GTTCCTATGAAATGGGTGGTTGAGGCAGGCCCCAGGAAAGGAA AGGAGTTTGTGTGGCCATCACTGGAGTAGCGGATCTACATA CTACGCTGATCTGTGAAGGGCAGGTTCAACATCAGCCGGGACA ATGCTAAGAACACCATGTAACCTGCAAGATGAACGCTGAAGCCT GAGACACCCGCTGTACTATGCGCCGCTGGATAICAGATCAA TTCCGGCAACTACAACTTCAAGGACTACGAGTATGACTACTGGG GCCAGGGCACACAGGTGACAGTGTCAATCCGAACCTAAATCTCTC GACAAAATCACATGCCCAACCGTGCCAGCACTGAATCTCT GGGGGACCGTCACTTCTCTTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACA CCCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATCGGTGGTGGTG GACGTAGCCCAAGAACCCCTGAGGTCAAGTTCAATGGTACGT GGACGGGTGAGGTGTCATAATGTGCAAGACAAAGCCGCGGAGG AGCAGTACACAGCACGTAACCGTGGTGCAGCGTCTTCAACGCTC CTGCACCGAGTGGCTGAAATGGCAAGGAGTACAAAGTCAAGGT CTCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAABAAACCATCTCCA
F U S E - 6 4 5	GAGCCAAATCTTCTGACAAAACCTACACATGCCCA CCGTGCCCCACACTGAATCTCTGGGGGACCGTCA GTCCTCTTCTCCCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTC ATGATCTCCGGACCCCGAGGTCACTGCGTGGTG GTGACGTGAGCCACGAAGCCCTGAGGTCAAGTTC AACTGGTACGTGACCGCGTGGAGGTGCAATAATGCC AAGCAAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAAGCACG TACCGTGTGTGAGCGTCTCAACCGTCTGACCCAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTG TCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAAC ATCTCAAGCCAAAGGACGCCCGGAGAACCAACAG GTGTACACTGCTCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTGACCTGAGCTGCGCCGTCAAAAGC TTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGAACACGCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTG AGCAAGCTACCGTGGACAAAGCAGGTGGCAGCAG		

	GGGAACGCTTCTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGCGAGAAGAGCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	AAGCCAAAAGGCGAGCCCGAGAACCAACAGGTGTACACCCCTGCC CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTACGCTGTGGTG CC1GGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGATGGG AGAGCAATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCC GTGCTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGACAAGCAGGTTGGCAGCAGGGGAACGTTCTCTCATGCT CCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGGTAAAGCTGTGAACCTGTGGAAGATAA TTCTATTAAATTCGTGGCCATGAAAATTCATCGATAATACTCTGT ACTTCATCGCCGAAGATGATGAAAATAITGAACAGGACTATTTC GGAAGCTGGAAGCAAACTGAGCGTGTATCAGGAACCTGAAACGA TCAGGTGCTGTTCATCGACCAAGGCAACCGCCCTCTGTTCGAGG ATAIGACCGACTCCGACAGCAGGGAACAACGCAACCAAGGACCATC TTCACTATCTCAAGTACGGGACTCCAGCCCAAGGGGACTGGC TGTTACCATCTCCGTGAAGTCCGAGAAGATTTCCACCCCTGAGCT CCGAGAACAAGATCAITTTCTTCAAGGAGATGAACCCCGGAC AACATCAAGACACCAAAATCCGACATCAITCTTCTCCAGCGCAG CGTGCCCGGACACGATAACAAGTGCAGTTTGAATCCAGCTCCT ACGAGGGTACTTCTTGCCCTCCGAAAAGGAAGGACCCCTGTTTC AAGCTGATCTCTGAAGAAGGAGGACGAGTTGGGGACAGGTCAAT TA1GTTCACGTTTCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:167)	
F U S E - 6 5 8	GAGCCAAAATCTTGTGCAAAAATCACACATGCCCA CCGTGCCAGACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCCCTC ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGACGTGAGCCACGAGACCCCTGAGTCAAGTTC AACTGGTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACACAGCACG TACCGTGTGCTGAGCTCTCTACCGTCTTGCACCG GACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAAGTCAAGGTC TCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAAC ATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTGAGCTGAGCTGCGCGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGACGCGGGAACAACACTACAAGACCAACGCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGCAGAGTGGCAGCAG GGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT CTGCAACACCGGTTACGCAAGAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAAGCCCGAGCCCGTCCGAGGACAA GTGATTAAATTCGTGGCTA1GAAGTTTCATCGATAAC ACACTCTATTTTATCGCTGAGGACGATGAGAATAIT GGCAACAGGTCCTATTTCCGCAAGTTTGGAAAAGCAAG	GAAGTGCAGCTGGTGGAAAAGCGGAGGAGATTGGTGCAGGCAGG AGGAAGTCTGAGGCTGAGTTGTGCCGTAGCGGTAGAACATTTA GTAGTTATGTTAGGGTGGTTTAGCGAGGCTCTCTGAAAAGGAG AGGGAGTCTGTTGGTGTATCAACTGGACGAGCGCTCTACATA CTACGCTGATCTCCGTGAAGGAAGGTTCAAACTCTCCAGGGACA ATGCTAAGAACACAAATGATATCTGCAGATGAACAGCTCAAGCT GAGGACACCGCGTTTACTATTTCGCCGCTGGATACCAATCAA CAGCGCACTACAACCTTCAAGGACTATGAGTATGACTACTGGG GCCAGGGCACACAGGTGACAGTTTCA1CCGAGCCCCAAATCTTCT GACAAAACCTCACATGCCCCACCGTGGCCAGCACCTGAATCCT GGGGGACCGTCACTTCTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAGGACA CCCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTCACTATGCGTGGTG GAGCTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCACTGGTACGT GGACGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGCAAAAGCGCGGGAGG AGCAGTACAACAGCAGCTACCGTGTGGTACGCGTCTCTACCCGTC CTGCACAGGACTGGTGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGAGGT CTCCAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCAATCTCCA AAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAACAGGTGTACACCCCTGCC CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACACAGGTACGCTGTGGTG CC1GCTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGG AGAGCAATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCC GTGCTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGTTCTTCTCATGCT	

	CTGTCACTGATCCGCAATCTCAATGATCAGGTGCTG TTTATTATCAGGGCAATAGGCCACTCTTTGAAGAT ATGACCGAATTCGTATGTCGGGACAAATGCACCTAGA ACTAATCTTATTAATTCCAAGTATGGGACAGTCAG CCTCGGACTGGCAGTCACTATTTCCTCAAGGTG GAGAAGATTAGCACTCTCAGCGTTGAGAACAAAAT ATCTTTCAAGGAGATGAACCCACCAGATAACATT AAGGACAAAGTCCGATATCATCTTCTCCAGCGA AGCGTTCAGGCCATGATAATAAGGTGCAGTTCGAG TCTAGAGCTATGAGGGCTATTTCTGGCCGTGAG AAGGAGCGAGATTGTTAAGCTCATCTCGAAGAAG GAGGATCAGTTGGGGATAGAAGTATCATGTTACT GTCCAGAACGAGGAT (SEQ ID NO:126)	CCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGTAAA (SEQ ID NO:154)	
F U S E - 6 5 9	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACATGCCCCA CCGTGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGCACCCCTC ATGATCTCCCGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGACGTGAGCCACGAACCCCTGAGGTCAAGTTC 6 AACTGGTACGTGACCGCGTGGAGTGATATGTC 5 AAGACAAACCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCAG 9 TACCGTGTGTCAGCGTCTCACCCTCTGCAACCA GACTGGTGAATGGCAAGGATACAAAGTGAAGTTC TCCAAAGACCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAAC ATCTCAAAGCCAAAGGACGCCCGAGAACCAACAG GTGTACACCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTTCAGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC AATGGGAGCCGGAGAACAACTACAAGACACGCCCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTG AGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGAAAGCTCTTCTCATGTCTCGTGTATGATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGACAGAAAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGTAAAGCTGCCGAACCCGTTGAGGACAAAT GTATCAAAATTTGTGGCTATGAAGTTTATTGATAAC ACCTCTACTTTATCGCCGAAGATGACGAAAATGGA GGCGGCGCAAGCCCTCTGGGCTGCAAGGCTAGAGTC GTTGGCGAGGAGGTACATACATTGGCAAACTGGAG TCCAAAGCTCTGTGATTCGGAACCTGAATGATCAG GCTTGTGTATCGATCAGGAAATCGGCCCTTGTIT GAAGATATGACCACTCCGACGTGCGAGATAACGCC CCAAGGACCAATTTTCAATCTCCAAATATGTTGAC TCCAGCCTCGGGACCTCGAGTCAACCAATTCAGTG AAGGTGAGAGAAATTTCTACCTTGTCTGTGAGAAAT AAAAATTATCTATTCAAAGAGATGAATCTCCAGAT	GAACTGCAGCTGGTGGAAAGCGGAGGAGGATTGGTGACGACGG AGGAAGTCTGAGGCTAGTTGTGCCGTAGCGGTAGAACATTTA GTAGTATGCTATGGGTGGTTTAGGCAGGCTCTCGAAAGGAG AGGAGATTCTGGTGGCTATCAACTGGAGCAGCGGCTCTACATA CTACGCTGATTCCTGGTGAAGGAAAGTTACAAATCTCCAGGGACA ATGTTAAGAACATATGATCTGCAGATGAACGCCCTCAAGCCT GAGACACCGCGTTTACTATTGCGCCGTGGATACCAAAATCAA CAGCGCAACTACAACTTCAAGGACTATGATATGACTACTGGG GCCAGGGCACACAGTGAACAGTTTCAICCGAGCCCCAAATCTCT GACAAAACCTCACATGCCCCACCGTGCCAGCACCTGAACTCCT GGGGGACCGTCACTGCTTCTTCTTCCCCCAAAACCCAGGACA CCCTCATGATCTCCCGACCCCCGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GACGTGAGCCACGAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTACGT GGACGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGACAAAGCCGCGGAGG AGCAGTACAACAGACGTACCGTGTGGTACGCTCTCTACCGTCT CTGCACAGGACTGGTGAATGGCAAGGATACAAAGTGAAGGT CTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCAATCTCCA AAGCCAAAGGGACGCCCGAGAACCAAGACCAAGGTACACCCGTGCCC CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTCAAGACCAAGGTGGT CCGTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGCATCGCGTGGAGTGGG AGACAAATGGCAGCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCCGCTCCC GTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAC CGTGCACAAGACAGGTGGCAGCAGGGAACGTTCTCTCATGCT CCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGTAAA (SEQ ID NO:154)	

AATATTAAAGACACAAAATCAGACATCAITTTCTTC CAGCGGTCTGTCCTGGCCACGACAAATAAGTGCAG TTCGAATCCTCTTCTTATAGGGGTACTTCTTGCT GTCGAGAGAAAGGACCTGTTTAAAGCTGATTCG AAGAAAGAGGATGAGTTGGTGACCGAAGCAITTAIG TTTACCGTCCAGAAATGAAGAT (SEQ ID NO:127)	GAGCCCCAATCTTCTGACAAAACCTCACATGCCCCA CCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA S GTCTTCCTCTTCCCCCAAAACCCAGGACACCTC E ATGATCTCCGGACCCCGAGGTCAATGCGTGGTG - GTGACGTGAGCCACGAGACCTTGAGGTCAGATTIC 6 AACTGTACGTGGACCGGTGGAGGTGCAATAAGCC 6 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACACAGCACG 0 TACCGTGTGTCAGCGTCTCACCGTCCGACACCAG GACTGGTGAATGGCAAGGATACAAATGCAAGGTC TCCAAAGAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGACGCCCCGAGAACACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCGGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTGAGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC AATGGGACGCGGAGAACAACTACAGACACGCTT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGIG AGCAAGTACCTGGACAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAAGCTCTTCTATGCTCGTGATGCAATGAGGT CTGCAACACCGGTTACGAGAGAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGTAAAGCCGCGAGCCCGTCGAAGATAAC GTGATCAACTTCTGCGCATGAATTCATCGATAAT ACACTCTACTTTATGCGAGGATGACGAGAACATC GAGCAGGATGGCGGCTCCATCGGCAACAGAGTGGC GGCGGAGCAAGCCCTTGGGACTGCAGGCCAGGGTT GTCGGAGTGGGGTACTATGAGCAGGATTAAT GGGAAGTTGGAATCCAAGTCAAGTGAATCCGCAAT CTGAATCATCAGGTGCTTTCATCGACCGAGGGAAT CGGCCCTGTTCGAAGATATGACCGACCTCGATGTT AGGATTAACGCTCTTAGAATATCTTTATCATTAGC AAGTATGGGACTCTAGCCAAAGAGGCTGGCCGTG ACCATCTCCGTCAAAGTCGAAAGATTTCCACTCTC TCTGTGAAAATAAGATCATCAGCTTTAAAGAGATC AATCCCTGACAAATCAAGGATACAAAATCTGAT ATCATCTTTTCCAGCGCTCTGTTCCCGGACATGAC AACAGGTGAGTTTGAAGTCTAGCAGCTACGAGGG TATTTCTCGCTGTGAAAAGGAACGAGATCTCTTT AAATTGATTTTGAAGAGGAAGATGAGCTGGGAGAC		GAGTGACGCTGGTGGAAAGCGGAGGAGATTGGTSCAGGCAGG AGGAAGTCTGAGGCTGAGTTGTGCCCTAGCGGTAGAACATTTA GAGTTATGCTATGGGTGGTTTAGCAGGCTCCTGGAAAGGAG AGGAGTTCGTGTGGCTATCAACTGGAGCAGCGGCTCTACATA CTACGCTGATTCCTGTAAGGGAAGGTTCACAATCTCCAGGGACA ATGCTAAGAAACAAATGATCTGCAGATGAACAGCCCTCAAGCCT GAGGACACCGCGTTTACTATTGGCCGCTGGATACCAAAATCAA CAGCGCAACTACAACTTCAAGGACTATGATGACTACTGGG GCCAGGGCACACAGTGACAGTTTCATCCGAGCCCAATCTTCT GACAAACTCACATGCCACCGTGCCCGAGCACCTGAATCCT GGGGGACCGTCACTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT CCCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTGGTG GAGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTCAATGGTACGT GGACGGCTGGAGTGCAATAATGCCAAGACAAAAGCCCGGGAGG AGCAGTACAAACAGACGTACCGTGTGGTCAAGCTCTTCAACCGTC CTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAAGTCAAGGT CTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCTCAGAGAAAACCATCTCCA AAGCCAAAGGCGCCCGGAGAACCCAGGTGACACCTTGGCCC CCATCCGGGAGAGATGACCAAGAACCCAGGTACAGCTGTGGTG CCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG AGAGCAATGGGCGCCGGAGAACAACTACAGACCCGCTCCC GTGCTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCTTCT CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTTCTTCTTCT CCGTGATGATGAGCTCTGCACAACTACTACCGCAGAGAGC CTCTCCCTGTCTCCGGTAAA (SEQ ID NO:154)
--	---	--	--

	AGGTCATCATGTTCCACCGTTCAGAACGAAGAT (SEQ ID NO:128)		
F	GAGCCCAAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCCA	GAAGTCAGCTGGTGGAAAGCGGAGGAGGATTGGTCAGGCAGG	
U	CCGTGCCACAGCACCTGAACTCTCTGGGGGACCGTCA	AGGAAGTCTGAGGCTGAGTTGTGCCGTAGCGGTAGAACATTTA	
S	GTCTTCTCTTTCCTCCCAAAACCCAAAGACACCTC	GTAGTTATGCTATGGGTGGTTTAGGCAGGCTCTTGAAAAGGAG	
E	ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	AGGAGTTCGTGGTGGCTATCAACTGGAGCAGCGGCTCTACATA	
-	GTGGACGTAGCCACGAAGACCTCTGAGGTCAAGTTC	CTACGCTGATTCCTGTAAGGGAAGGTTCAAAATCTCCAGGGACA	
6	AACGTGTACGTGGACCGCGGTGGAGTGCATAATGCC	ATGCTAAGAACACAAATGATATCTGCAGATGAACACGCTCAAGCCT	
8	AAGACAAAGCCCGGGAGGAGCAGTACAACAGACAG	GAGGACACCGCCGTTTACTATTTGCGCCGTGGATACCAAAICAA	
6	TACCGTGTGGTCAGCGTCTCTACCGTCTCTGCAACAG	CAGCGGCAACTACAACTTCAGGACATAGATATGACTACIGGG	
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGTC	GCCAGGCACACAGGTGACAGTTTCATCCGAGCCCAAACTCTCT	
	TCCACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACC	GACAAAACACACATGCCACCCGTGCCCAGACCTGAACTCCT	
	ATCTCAAAGCCAAAGGACAGCCCCGAGAACCAACAG	GGGGGACCGTCACTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCCAAGGACA	
	GTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC	CCCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTCACTCGCTGGTGGTG	
	AAGAACAGGTACGCTGAGTGCCTGCGCGTCAAGGC	GACGTAGCCACGAAGACCCGTGAGGTCAAGTTCAGTGGTACGT	
	TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC	GGACGGGTGGAGGTGCATATGCCAAGACAAGCCCGGGGAGG	
	AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCT	AGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGCGTCTCACCGTC	
	CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTG	CTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGATACAAGTGCAGGT	
	AGCAAGCTACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAG	CTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCA	
	GGGAACGTCTTCTCATGTCTCGTGAATGATGAGGCT	AAGCCAAAGGGACGCCCGAGAACCAACAGGTGTACACCCCTGCCC	
	CTGCACAACCGGTTACGCAGAGAGCCCTCTCCCTG	CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTACAGCTGTGGTG	
	TCCTCCGGGTAA (SEQ ID NO:114)	CCGTGTAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGG	
		AGACATGGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCC	
		GTGCTGGACTCCGACGGCTCTTCTCTACAGCAAGCTCAC	
		CGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACTCTTCTCATGCT	
		CCGTATGCTATGAGGCTCTGCACAAACCACTACACGAGAAGAGC	
		CTCTCCCTGTCTCCGGTAAAGCTGTGAACCTGTGGAAAGATAA	
		TTCTATTAATTTCTGTGGCAATGAAATTCATCGATAATACTCTGT	
		ACTTCATGCCCGAAATCCAAATGAGTGTGATCCGCAACCTIGAACGA	
		GGAAACTGGAAATCCAAATGAGTGTGATCCGCAACCTIGAACGA	
		TCAGGTGTGTTTCATCGACAGGGCAATCGCCCTGTTCGAGG	
		ATATGACCGACTCCGACTCCAGGGACAACGCACCTAGGACCAATC	
		TTCATCATCTTAAGTACGGCATTTCCAGCCAGGGGCTTGGC	
		TGTTACCATCTCCGTTAAGTCCGAGAAGATTTCCACCTGTCTCT	
		CCGAGAACAAAATCATCTCTTCAAGAAATGAAACCCCTCCGAC	
		AACATCAAGGACACCAAAAGCGATATCATCTCTCTCCAGAGTCT	
		CGTGGCCGGCCACGATAACAAGTGCAGTTCGAGTCCAGCTCCT	
		ACGAGGGGTACTTCTTGGCTCCGAAAGGAACGCGACCTGTTC	
		AAGCTGATCTCTGAAGAAGGAGACGAGCTGGGGACAGATCCAT	
		TAATGTACCCGTTTCAGAACCGAGGAC (SEQ ID NO:168)	

	F CAGGTTCACTCGTCGAGTCAGGGGAGGAGTCGTT U CAGCCAGGAAGAGTCTCAGGCTGGAGTCGAAGCA S TCAGGCATCATTCTCCAACTCCGSCATGCATGG E GTAGGCAGGACCTGGAAAAGGATTGGATGGGTG - GCAGTATCTGTACGATGGAAGCAAAAGATACTAC 6 GCCACAGCGTCAAGGCAGGTTACCATCAGCAGG 9 GACAAAGCAAAACACCTGTCTTTCAGATGAAT 1 AGCTTAGGGCGAGGACACCGCGTGTATTACTGC GCTACCAACGACGACTACTGGGCGAGGAAACCTTG GTTACCGTAGTAGCGCTAGCACCAAGGGCCCATCG GTCCTCCCTGGACCTTGGCTGCTCCAAAGACACCTCT GGGGCACAGGCGCCCTGGGTGACGGTGTGGAACCTCA TACTTCCCGAACCGGTGACGGTGTGGAACCTCA GGCGCCTGACAGCGGCTGACGGTGTGGAACCTCA GTCCTACAGTCTCAGGACTCTACTCCCTCAGCAGC GTGGTACCGTCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCCAAGCAAC ACCAAGGTGCAAGAAAGTTGAGCCCAAAATCTTGT GACAAAACCTCACACATGCCCCACCGTGCCAGCACCT GAAGCCGCGAGGGGACCGTCAGTCTTCTCTTCCCC CCAAAACCCAAAGACACCTCTCATGATCTCCCGACC CCCGAGGTCAATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCTTGAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGCAAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAAACAGCACGTACCGTGTGGTCAGC GTCCTCACCGTCTGCACCAGGACTGGCTGAATGGC AAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTC CCAGCCCCCATCGAGAAACCACTCCAAAGCCAAA GGGACGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTTGCCC CCATCCCGGAGAGATGACCAAGAACCAAGGTACG CTGACCTGCCGTCAAGGCTTCTATCCAGCGAC ATCGCGGTGGTGGGAGAGCAATGGGAGCCGGAG AACAACTACAGACCAAGCCCTCCCGTGTGGACTCC GACGGTCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCGTG GACAAGAGCAGTGGCAGCAGGGGACGTCTTCTCA TGTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACCAACCACTAC ACGCAAGAGAGCTCTCCCTGCTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:129)	GAAATCGTGTGACCCAGTCCCCCGC TACCTTGAATCTGTCCCCTGAGAGA GAGCACCTGTCTTTAGGGCTAGT CAGTCCGTGAGCAGCTATCTGGCCTG GTAACAGCAAGAGCCCGGCGAGGCTC CTAGGTGTTGATTTACGATGCTCTC AACAGAGCCACCGAAATCCCTGCACG GTTCTCGGTTCCGGTCTGTGTACAG ACTTACCTGACTATCAGCAGTCTG GAGCCGAGGATTTCCGCGTTTACTA CTGCCAGCAGTCTTCCAACTGGCCCCA GGACATTCGGTCAGGGCACCAAGGTG GAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACC ATCTGTCTTCACTTCCCGCCATCTG ATGACAGTTGAAATCTGGAACCTGCC TCTGTGTGTGCTGCTGTAATAACTT CTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT GGAAGGTGGATAACGCCCTCCAAATCG GGTAACTCCAGGAGAGTGTACACAGA GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA GCCTCAGCAGCACCTTGACGCTGAGC AAAGCAGACTACGAGAAACACAAAGT CTACGCTGCGAAGTACCCATCAGG GCCTGAGTTCGCCCCGTCAAAAGAGC TTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID NO:188)
--	--	---

F	CAGGTTGAGTCTCGTGAAGCGGAGGAGGAGTCGTT	CAGGTTGAGTCTCGTGAAGCGGAGGAGGAGTCGTT	GAAATCGTGTGATCCAGTCCCGG
U	CAGCCAGGAAGATCCCTCAGGCTCGACTGTAAGGCC	AAGATCCCTCAGGCTCGACTGTAAGGCCCTCGGAA	TACCTTGTGTCTCCCTGGAGAGA
S	TCCGAGTACCTTCTCCAACTCCGGAATGCACTGG	CCAACTCCGGAATGCACTGGTTCAGGAGGCTCCT	GAGCCACCTGTCTTGTAGGCTAGT
E	CTGAGGAGGCTCTCTGGAAAAGGACTGGAGTGGGTG	CTGAGTGGTGGCTGTGATTTGGTACAGAGGCTCCA	CAGTCCGTGACAGCTATCTGGGCTG
-	GCTGTGATTTGGTACGACGCGCTCCAAGAGATAC	CTAGCCGACTCTGIGAAAGGCGGTTCACCTA	GTAACGACGAAGCCCGCCAGGCTC
6	GCCGACTGTGTGAAGGCGGTTCTACTATCTCCAGG	ACTCCAAGAACACACTGTTCTTCAGATGAAC	CTAGGTGTTGATTTACGATGCTCC
9	GACAACTCCAAGAACACACTGTTCTCGAGATGAAC	GAGATACTGCCGTTTATTACTGCGCACCAACGA	AACAGAGCCACCGGAATCCCTGACG
4	TCCCTGGGGCTGAGGATACGCGGTTTATTA	GGGACAGGAACTTGGTGAACCTGAGTAGCTAG	GTTCTCCGGTTCGGTTCCTGGTACG
	GCCACCAACGATGACTACGCGGACAGGGAACCTTG	GCCCATCGGTCTTCCCTCGGACCCCTCCCAAG	ACTTCACTGACTATCAGCAGTCTG
	GTACCGTGTAGTAGCGTAGCACCAAGGCGCATCG	GGGGCACAGCGGCTGGGTGCTGCTGTAAGGACT	GAGCCCGAGGATTCGCCGTTTACTA
	GTCTTCCCTTGGACCCCTCTCCAAAGAGCACTCT	CGAACCGGTGACGGTGTCTGGAACCTCAGG	CTGCCAGCAGTCTCCCACTGGGCCA
	GGGGCACAGCGGCCCTGGGCTGCCCTGGTCAAGGAC	CGGTGCACACTTCCCGGTGCTGGAACCTCAG	GGACATTCGGTCAGGGCACCAAGGTG
	TACTTCCCGAACCCTGACGGTGTCTGGAACTCA	TCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTCCCTCAGCAG	GAGATCAAGCGTACGGTGGCTGCACC
	GGGCCCCGTGACAGCGGGGTGCACACTTCCCGGCT	CCAGACTACATCTGCAACGTGAATCAAGCCCA	ATCTGTCTTCACTTCCCGCCACTGTG
	GTCTTACAGTCTCTCAGGACTTACTTCCCTCAGCAGC	AGGTGGACAAAGATGAGCCCAATCTTGTGACA	ATGAGCAGTTGAAATCTGGAACTGCC
	GTGGTAGCGTGCCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG	ACATGCCCACTGTCAGCACCTGAAAGCCGAG	TCGTGTGTGCTGCTGCTGAATACTT
	ACCTACATCTGCAACGTTGAATCAAGCCCAAGCAAC	AGTCTTCTCTTCCCGCCAAACCCAAAGGACA	CTATCCAGAGAGGCCAAAGTACAGT
	ACCAAGTTGGACAAGAAAGTTGAGCCCAATCTTGT	CCCGAACCCCGAGGTTCATGCGTGGTGGAC	GGTAACTCCAGGAGAGTGTACAGA
	GACAAATCTACACATGCCACCGTGTCCCGACACCT	GAAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACCTGTTGAC	GCAGGACAGCAAGGACAGCACCTACA
	GAAAGCGAGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCT	GGTGATTAATGCCAAGACAAGCCGCGGAGGAG	GCCCTCAGAGCACCTTGACGCTGAGC
	CCAAACCCAAAGGACCCCTCATGATCTCCCGGACC	GCAGTACCGTGTGTGACGCTCTCACCCTCTG	AAAGCAGACTACGAGAACAACACAAAGT
	CCCGAGGTACATCGTGTGGTGGACGTGAGCCAC	TGGTGAATGGCAAGAGTACAAAGTCAAGGCT	CTACGCCCTGGAAGTCAACCCATCAGG
	GAAACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGTTACGTGGAC	CCCTCCAGCCCCATCGAGAAAACCATCTCAA	GCCCTGAGTTCGCCCTGTACAAAGAGC
	GGCGTGGAGTGATTAATGCCAAGACAAGCCCGCGG	AGCCCCGAGAACCAAGGTGTACCCCTGCCCT	TTCAACAGGGGAGAGTGT (SEQ ID
	GAGGAGAGATACAAGCAGCTACCGTGTGTGTCAGC	GAGATGACCAAGAACCAAGGTGACCCCTGCT	NO:188)
	GTCTTACCGTCTCTGACAGGACTGCTGATGATGGC	CTTCTATCCCAAGCACTGCGGTGGAGTGGAG	
	AAGGATACAAAGTGAAGTCTCAACAAAGCCCTC	AGCCGAGAACCACTACAAGACCACGCTCCCG	
	CCAGCCCCATCGAAGAACCATCTCCAAAGCCAAA	GACGGCTCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCAC	
	GGGCAGCCCCGAGAACCAAGGTGTACCCCTGCC	CAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCAGTCC	
	CCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGGTGAGC	AGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAGAG	
	CTGAGCTGCGCCGTCAAAGGCTTCTATCCCAAGCAGC	CCGGGTAAA (SEQ ID NO:169)	
	ATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG		
	AACAACIAAGACCAACGCTCCCGTGTGACTCC		
	GACGGCTCTTCTTCTCTGAGCAAGCTCACCGTG		
	GACAAGCAGGTGGCAGAGGGGAACGTTCTCTCA		
	TGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAAACAGTTT		
	ACACAGAGAGCTTGAAGTTGAGCCCGCGGAGGCG		
	GGGGATCTGGGGAGGAGTGTAGTGGAGCGGAGGA		
	TCCGGCGTGGAGGTTCTGTGTGGTGGGGCAGTGGG		
	GGTGGCGGATCAGTGTGAACTGTGGAAGATAAT		
	TCTATTAACTTCGTGGCCATGAAGTTTCAATGATAAT		
	ACTCTGTACTTCACTCGCCGAAGATGATGAATAATC		
	GAGCAGGATTAATTCGGCAAACTGGAAAGCAAACTG		
	AGCGTGTATCAGGAACCTCAACGACCAGGTGCTGTT		

	ATCGATCAGGGCAACAGGCCCTCTTTGAGGACAIG ACCGACAGCATAGCAGGACAAACGACCTAGGACA ATCTTCATCATCTCCAAGTACGGCACTCCAGCCC AGAGGATTGGCTGTGACAAATTCGTGAAATCCGAG AAGATCTCCACCTGTCCAGCGAGAACAAAGATCAT TCCTTCAAGGAGTGAACCCCCCGACAACATCAAG GACACAAAGTCCGACATCATCTTCTCCAGCGCTCC GTGCCGGTCAATGATAACAAAGTCCAGTTCGAGTCC AGCTCTACGAGGATACCTTCTGGCTCAGAGAAG GAAAGGACCTGTTCAAACTCATCTGAAGAAGGAG GACGAGCTGGGACAGAAGCATCATGTTCAACCGTC CAGAATGAGGAC (SEQ ID NO:130)		GGAGCGGGGATCTGGGGAGGAGGTAGTGGAGCGGAGGATC CGGCGTGGAGTTCTGGTGGTGGGGCAGTGGGGTGGCGGAT CAGGAATTGAGCAGGACTACTTTGGAAGCTGGAGAGCAAGCTG AGCGTATCAGGAACCTGAACGATCAGGTGCTGTTCATCGATCA GGGAAACAGGCTCTGTTTGGAGACATGACAGACAGCGACGTCA GGGACAACGCCACCCGAAACCACTTTCATCATCTCCATGTACAAG GACTCCAGCCCCAGGGAATGGCGTTACAAATTCGGTGAAGT GGAGAAGATCTCCACATGAGGTGGAGAACAAAGATCATCTCT TCAAGGAGATGAACCCCCCGACAAACATCAAGGACACCAAATCC GACATCATCTTCTTCAGGCTCCGTGCCCCGGGCATGATAACAA GATGCAGTTCGAAAGTCTCTCTACGAAGGCTACTTCTCGCCG TCGAAAAGGAAAGGACCTGTTCAGCTCATCTCAAGAAGGAG GACGAGCTGGGGACAGAAAGCATGTTACCGTGCAGAACGA AGACGAACCTAAATCTCCGACAAAACCTACACATGCCACCGT GCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTCTTC CCCCAAACCCCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGA GGTCACATGCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGG TCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC AAGACAAGCCGCGGAGGAGCAGTACACAGCAGTACCGGTG GGTCAGGCTCTCACCGTCTGACCCAGGACTGGCTGAATGGCA AGGAGTACAAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCC ATCGAGAAAACCATCTCCAAGCAAGGCGACGCCCGAGAACC ACAGGTGTACACCTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGA ACCAGGTACGCTGTGGTGGCTGGTCAAAGGCTTCTATCCAGC GACATCGCGTGGAGTGGGAGACCAATGGGACCGCGGAGAACAA CTACAAGACCAACGCTCCCGTGTGAGTCCGACGGCTCTCTCT TCCTCTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGCTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTTCGACAA CCACTACGCGAGAAGAGCCCTCTCCCTGTCTCCCGGTAAA (SEQ ID NO:170)
F U S E - 7 5 6	F GAGCCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCA U CCGTGCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGGTCA S GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGACACCCCTC E ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG - GTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTC 7 ATCTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC 5 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCACG 6 TACCGTGTGGTACGCTCTTACCGTCTGCAACAG GACTGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGT TCCAAACAAGCCCTCCAGCCCCATCGAGAAAAC ATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCGCGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC AATGGCAGCCGGGAAACAACCTACAGACCAACGCCCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTGTG AGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGCTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGCGAAGAGCCCTCTCCCTG TCCTCCGGTAAA (SEQ ID NO:114)		

F	GAGCCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCCA	GGTGGAGGAGGTTCTTGGAGGTGGTGGATCAGCAATTGAGCAGGA
U	CCGTGCCCCAGCACTGAACCTCCIGGGGGACCGTCA	CTACTTTGGAAAGCTGGAGAGCAAGCTGAGCGTGAATCAGGAACC
S	GTCCTTCCCTTTCCTCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTC	TGAACGATCAGGTGCTGTTCATCGATCAGGGAACAGGCCTTGT
E	ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	TTTGGAGCATGACAGACAGCGACGTCAGGACAACGACCCAG
-	GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC	AACCATTTTCATCATCTCCATGTACAAGGACTCCAGCCCCAGG
7	AACGTGGTACGTGACGGCGTGGAGTGCAATAAGCC	GAATGGCCGTTACAAATTCCTGTGAAAGTGGAGAAGATCTCCACA
5	AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	CTGAGCTGGAGAACAAAGATCATCTCTTCAAGGAGATGAACCC
7	TACCGTGTGGTCAGCGTCTCTACCGTCTCTGCACCAG	CCCCGACCAATCAAGGACACCAATCCGACATCATCTTCTTCC
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC	AGCGTCCGTGCGGGGCAATGAATAACAAGATGAGTTCGAAAGC
	TCCAACAAGCCCTCCAGCCGCCATCGAAGAAAC	TCTCTTACGAAGGTACTTCTCGCGTGGAAAGGAAAGGGA
	ATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCACAG	CTGTTCAAAGCTCATCTCAAGAAGAGGAGCAGCTGGGGACA
	GTGTACACCTTGCCTCCATCCCGGAGGAGATGACC	GAAGCATATGTTTACCCGTGCAGAAAGAAAGCAACCTAAATCC
	AAGAACCAGGTGAGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGGC	TCCGACAAAACCTCACATGCCACCCCGTGCACGACCTGAACT
	TTCTATCCAGGACATCGCGTGGAGTGGAGAGC	CCITGGGGACCGTCAGTCTCTCTTCTTCCCCCAAAACCCAAAG
	AATGGGACGCGGAGAACACTACAAGACCACGCCCT	ACACCTCATGATCTCCGACCCCGAGGTACATCGCTGGTG
	CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTCGTG	GTGGACGTAGCCACGAAGACCTTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA
	AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG	CGTGGACGCGTGGAGGTGATATAATGCCAAGACAAGCCCGGG
	GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT	AGGAGCATACAAACAGACGTCACCGTGTGGTCAAGCTCTCACC
	CTGCACAACCGGTTACGCAGAGAGAGCTCTCCCTG	GTCTCGACCAAGACTGGTGAATGGCAAGAGTACAAGTGCAA
	TCCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GGTCTCAACAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCACT
		CCAAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAAGGTGTACCCCTG
		CCCCCATCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCAAGTTCAGCTGTG
		GTGCTTGTCAAAGGCTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGT
		GGGAGACAATGGCAGCCGGAGCAACTACACAGACCCACGCT
		CCCGTGTGACTCCGACGCTCTTCTCTCTACAGCAAGCT
		CACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGAACGCTTCTCAT
		GCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCACTACACGCAAG
		AGCCCTCCTCCTGCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:171)
F	GAGCCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACACATGCCCCA	TTGCAGGCTCGTGTGTGGGGGTGGTGGTACTATTGAGCAGGA
U	CCGTGCCCCAGCACTGAACCTCCIGGGGGACCGTCA	CTACTTTGGGAAGCTGGAGAGCAAGTTGAGCGTTATTAGGAATC
S	GTCCTTCCCTTTCCTCCCAAAACCCCAAGGACACCCCTC	TGAACGACCAAGTCTTGTATTATCGACCAAGGGAAACCGTCTTGT
E	ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	TTTGGAGCATGACAGACAGCGACGTCAGGACAACGCTCCAG
-	GTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC	GACAACTTTCATCATCTCCATGTACAAGGACTCCAGCCCCAGG
7	AACGTGGTACGTGACGGCGTGGAGTGCAATAAGCC	GAATGGCCGTTACAAATCAGCTGAAGGTGGAGAAAATCAGCACA
5	AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	CTGAGCTGGAGAACAAAGATCATCAGCTTCAAGGAAATGAACCC
8	TACCGTGTGGTCAGCGTCTCTACCGTCTCTGCACCAG	CCCCGACCAATCAAGGACACCAATCCGACATCATCTTCTTCC
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGGTC	AGAGGAGTGTGCCGGACACGACAAACAAATGCAAGTTCGAATCC
	TCCAACAAGCCCTCCAGCCGCCATCGAGAAAAC	AGCTCTACAGGGCTACTTCTTGGCCGTGAAAAGGAAAGGGA
	ATCTCCAAGCCCAAGGCGACCCCGAGAACCCACAG	CCGTGTTCAAGCTGATCTCTCAAGAGGAGGATGAGCTGGGGACA
	GTGTACACCTTGCCTCCATCCCGGAGGAGATGACC	GGTCCATCATGTTCAACCGTCAGAAAGCAAGGAGCAACCTAAATCC
	AAGAACCAGGTGAGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGGC	TCCGACAAAACCTCACATGCCACCCCGTGCACGACCTGAACT
	TTCTATCCAGGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGC	CTTGGGGGACCGTCACTCTCTCTTCTTCCCCCAAAACCCCAAG
	AATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACCACGCCCT	ACACCTCATGATCTCCCGGACCCCGAGGTCACATGCGTGGTG
	CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTCTTCTCTCGTG	GTTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAAGTTCAACTGGTA

	CTGTGACCATTAAGCGTGAAGCGGAGAAAATTAGCACCCCTGAGC AGCGAGAACAAAGATCATATCTCTTCAAAGAGATGAACCCCCCGA CAACATTAAAGACACCAAGCGATAICATCTTCTTCAGAGAA GCGTCCCGGCCACGATAACAAAGTGCAATTCGAAAGCAGCAGC TACGAGGGCTACTTCTTGGCTTCCGAAAAGGAGAGGGACCTGTT CAAGCTGATCTCTGAAGAGGAGACGAGCTGGGGACAGATCAA TAAGTTCACCGTGGAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:174)	
F	CAGGTTCACTCGTGTGAGTCAGGGGGGAGGAGTCTGTTCAACCCAGG AAGAAGCTTCAGACTCGACTGCAAGCAAGCGGATCACTTCA GCAACAGCGGAATGCACTGGGTGAGACAAGCCCTGGAAGAGGC CTGAGTGGGTTCGTGTGATTTGGTACGACGGCAGCAAAAGATA TTACGCCGACAGTGTGAAGGCGAGATTTACAATCTCAAGGGACA ACAGAAGAACAACACTGTTCTCTGAGATGAGCAGCCTGAGAGCC GAGGATACTGCACTGATTAATCTGCGCACCAACGACGACTACTG GGACAAGGAACCCCTGGTGACCGTGTAGTAGCGTACGCCAAGG GCCATCGGTCTTCCCTTGGCACCCCTCTCAAGAGCACTCT GGGGCACAGCGGCCCTGGGTGCTTGGTCAAGGACTACTTCCC CGAAGCGGTGACGGTGTCTGTGAACCTCAGGCGCCCTGACCAAGG TCCCTCAGCAGCGTGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCAC CCAGACTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGCAGCAACCA AGGTGGACAAGAAAGTTAGCCCAATCTTGTGACAAACTCAC ACATGCCACCGTGGCCAGCACCTGAAGCCGACGGGGACCCGTC AGTCTTCTCTTCTCCGCCAAACCCAGGACACCTCTCATGATCT CCCGAACCCCGAGGTACATGCGTGTGTGGACGTGAGCCAC GAAAGACCTCTGAGGTCAAGTTCAACGTGTACGTGGACGGCTGGA GGTGCAATAATGCCAAAGCAAAAGCCCGGAGGAGCAGTACAACA GCAGTACCGTGTGTGACGCTCTCACCCTCTTGACCCAGGAC TGGTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGAAGGTCTCCAACAAAGC CTTCCAGCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAAGGCG AGCCCCGAGAACCCAGGTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGGAG GAGATGACCAAGAACCCAGGTACGCTGTGTGCTGTTCAAAGG CTTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGC AGCCGGAGAACCAACTACAAGACCCAGCTCCCGTCTGCTGACTCC GACGCTCTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCTGGACAAGAG CAGGTGGCAGCAGGGGAACGTCTTCTATGCTCCGTGATGCAATG AGGTCTGCACAACCACTACACGACAGAGAGCCCTCTCCCTGTCT CCGGTGGTGGCGGAGGTCTGGTGGTGGAGGATCCGGGGGAGG AGTTGAGGAGCGGGGAAAGTGTGCTGTAACCTGTGGAAAGATA ATGTGATAAACCTCTGTGGCCATGAAGTTCATTGACAAATACCCCTG TATTTCATCCCGAGAAATGATGAACCGGAGGAGCACTTACTT CGGAAAACCTGGAAGCAAACTGAGCGTGTGATGAAGAACTGAACG ATCAAGTGTGTCTATCGACAGGGCAACCGCCCTCTGTCTCGAA GATAIGACCGACAGCGAGTGAAGGGACAAACGCTCTCTAGAACAT	
U	CAGCCAGGAAGATCCCTCAGGCTCGACTGTAAGGCC	
S	TCCGGAATCACTTCTCCAACCTCGGAATGCACTGG	
E	GTACGAGGCTCTCTGGAAGAGGACTGGATGGGTG	
-	GCTGTGATTTGGTACGACGCTCCAAGAGATACTAC	
7	GCCGACTGTGTGAAGGCGGTTCACATATCTCCAGG	
8	GACAACTCCAAGAACACACTGTTCTCTGAGATGAGC	
3	AGTTTGGGCGCGAGGACACCGCTGTTTACTACTGC GCAACCAAGATGACTACTTGGGGGACGGGAACCTTG GTTACAGTGTAGCTAGCTAGCACCAAGGGCCCATCG GTCTTCCCTTGGACCCCTCTCTCAAGAGCACTCT GGGGCACAGCGGCCCTTGGCTGCTGGTCAAGGAC TACTTCCCGAACCCTGGGTGACGGTGTCTGGAACCTCA GGCCCTTGACAGCGGGGTGCACACCTTCCCGGCT GTCTTACGTCTCTCAGGACTTACTCCCTCAGCAGC GTTGTGACCGTGCCTCCAGCAGCTTGGGCACCCAG ACCTACATCTGCAACGTGAATCACAAGCCCGCAGCAAC ACCAAGTGGACAAGAAAGTTAGCCCAATCTTGT GACAAACTACACATGCCACCGTGTCCCGACACCT GAAACCGAGGGGACCGCTAGCTTCTCTCTTCCCT CCAAACCCAAAGGACACCTCATGATCTCCCGAAC CCCGAGGTACATGCGTGTGTGGTGGACGTGAGCCAC GAAGACCTGAGGTCAAGTTCAACTGTTACGTGGAC GGCGTGGAGGTGCAATAATGCCAAGACAAAGCCGCGG GAGGAGCAGTACAACAGCAGCTACCGTGTGTGTCAGC GTCTTACCGCTCTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGC AAGGATACAAGTCAAGGTCTCCAACAAGCCCTC CCAGCCCCCATCGAGAAACCATCTCCAAGCCAAA GGGACGCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTTGCCC CCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCCAGGTACG CTGAGCTGCGCCGTCAAGGCTTCTATCCACGCGAC ATCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAG AACAATACAAGACACCGCTCCCGTGTCTGACTCC GACGGCTCTCTTCTCTGTGAGCAAGCTCACCGGTG GACAGAGCAGGTGCGAGGAGGGAACGTCTTCTCA TGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCAACAACAGGTTT ACCGAGAAAGCCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA	

	(SEQ ID NO:131)	CTTCATCATCAGCAATACGGCGACTCCAGCCAGGGGACTGG CTGTGACCATCAGCGTGAAGTGGAGAAGATAAGCACACTGAGC GTGGAGAACAAAGATCATATCTTTAAGGAGATGAACCCCGGA CAACATCAAAGACACCAAAAGCGATATCATCTTCTCCAGAGAA GCGTCCCTGGCACGACAAACAAAGTGCAGTTCGATCAAGCAGC TACGAGGCTACTTCTCGCGTIGAAAAGGAAAGAGACTTGT CAAGCTGATCTGAAGAAAGGAGACGAGCTGGGGACAGAAACA TAATGTCACCGTTCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:175)
F U S E - 8 2 7	GAGCCCAATCTAGCGACAAAACTCACACATGCCCA CCGTGCCAGCACCTGAAGCCGAGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCGCCAAACCCAAAGGACACCTC E ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC 8 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC 2 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCAG 7 TACCGTGTGGTACGCTCTTCCCGTCCIGCACCG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGT TCCAACAAAGCCCTCCAGGCCCATCGAGAAAC ATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCAG GTGTACACCTGCCCGCATCCCGGAGGAGTAC AAGAACAGTACGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGC TTCTATCCCGAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGCGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCT CCCGTGTGCACTCCGAGGCTCTTCTTCTCTGT AGCAAGTCACTGAGCAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGT CTGCACACCGGTTACGCGAAGAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:132)	GAGCCTAAAAGCAGCGACAAAGACCCACACTGCCCCCTTGCCC CGCTCTGAAGCTGTGAGGCCCTTCAGTGTTCCTGTTCTC CCAAGCCAAAGACACTGATGATTTCCAGAACCCCGAGGTG ACAATGGTGGTGGTGGAGCTGAGCCACGAGATCCCGAGGTGAA GTTTAAITGGTACGTGGACGGGTGGAAGTGCACAAACGCCAAGA CCAAACCCCGAGGAGCAGTATAATAGCACTACAGAGTGGTG AGCGTGTGACCGTGTCTGATCAGGACTGCTGAAACGGCAAGGA ATACAAATGCAAGGTGAGCAACAAGGCCCTGCTGCCCTATCG AGAAGACCATCAGCAAGCCAAAGGACAGCCAAAGAGAACCCAG GTGTACACCTTCCCCCAGCAGAGAGAAATGACCAAGAACCA GGTGTGCTGTGGTGGTGGTGAAGGCTTACCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGAGAGCAACGGCCAGCCAGAGAACCACTAC AAGACAAACCCCGTGTGGACAGCGACGGCTCTTCTTCTCT GTACAGTAAACTGACCCGTGGACAAATCAAGTGGCAGCAGGSCA ACGTGTGAGCTGTCCGTGATGACAGAGGCCCTGCACAAACAC TATACCAAGAGAGCCCTTCTTCCAGCCCGCAGCGAGGAGG AGGAGTGTGTAACCTGTGGAGATATTTCTATTAACCTTCGTGG CCATGAAGTTCATCGATAATCTCTGACTCTCATCGCCGAAAC GATGAGAACGGAGGAGTCTTACTTTGGAAAACCTGGAAAGCAA GCTGAGGTGATCCGGAACCTGAACGATCAAGTGTCTGTTTTCG ACCAAGGCAACAGGCCCTGTTCGAGGATATGACCGACAGCGAC AGCAGGACAAACGCTCTTGAACAACTTCTCATCATCTCCAGTA CGCGACAGCCAGCCAGGACTGGCTGTGACCATAGCGGTGA AAAGCGAGAAAATTAGCACCCTGAGCAGCGAGAACAAAGATCA TCTTCAAAGAGATGAACCCCGCAGCAACATTAAGACACCAA AAGCATATCATCTTCTCCAGAGAGCGTCCCGGCCACGATA ACAAAGTGCAATTCGAAGCAGCAGCTACGAGGCTACTTCTGTG GCTTCCGAAAAGGAGAGGACCTGTTCAGCTGATCTCTGAAGAA GGAGGACGAGCTGGGGACAGATCAATAATGTTACCCGTGCAGA ACGAGGAC (SEQ ID NO:176)
F U S E - 8	GAGCCCAATCTCTGACAAAACTCACACATGCCCA CCGTGCCAGCACCTGAACCTCGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCGCCAAACCCAAAGGACACCTC E ATGATCTCCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAAGTTC 8 AACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC 2 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCAG 7 TACCGTGTGGTACGCTCTTCCCGTCCIGCACCG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAGGT TCCAACAAAGCCCTCCAGGCCCATCGAGAAAC ATCTCCAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCCAG GTGTACACCTGCCCGCATCCCGGAGGAGTAC AAGAACAGTACGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGC TTCTATCCCGAGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGCGAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAAGCT CCCGTGTGCACTCCGAGGCTCTTCTTCTCTGT AGCAAGTCACTGAGCAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGT CTGCACACCGGTTACGCGAAGAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:132)	TCTTACTTCGGCAAGCTGGAATCCAAGCTCTCGTCAATCCGCAA CCTCAACGACCAAGTCTCTTTATCGACAGGGCAACCGCCCTC TCTTCGAAGATATGACCACTCCGACGTCCGCGACAAACGCTCT AGGACCAATTTTCATCATCTCCATGTACAGGACTCCAGCCCGG TGGATGGCTGTACAAATTCCTGTCAGGTGGAGAAAATCTCCA CCCTGTCCGTGGAGAACAAAGATCATTTCTTCAAGGAGATGAAC

		ACAAGACCACGGCTCCCGTGCIGGACTCCGACGGCTCTTCTTC CTCTACAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGG GAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATGAGGCTCTGCACAACC ACTACGCGAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:178)	
F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACATGCCCA	GGTGGAGGAGTTCTGGAGGTGGTGGATCATACTTCGGCAAGCT	
U	CCGTGCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA	GGAGTCCAAGTGTCCGTGATCCGGAACCTGAACGACACGAGTGC	
S	GTCTTCCTCTTCCCCAAAACCCAAAGCACCCCTC	TGTTTCATCGACAGGGCAACAGGCTCTCTTCGAGGATATGACC	
E	ATGATCTCCGGACCCCGAGGTCAATGCGTGGTG	GACTCCGACGTGAGGATACGCTCCAAGGACAAATTCATCAT	
-	GIGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGTCAAGTTC	CTCCAIGTACAGGACTCCAGCCAGGGGAAATGGCTGTATCAA	
8	AACGTGTACGTGGAGCGGTGGAGTGCATAATGCC	TTTCCGTGAAGTGGAGAAAATCTCCACCCTGTCCGTGAAAAAC	
7	AAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTAAACAGCACG	AAGATCATAGCTTCAAAGATGAACCCGCCCGCAACATCAA	
6	TACCGTGTGGTCAGGTCCTCACCGTCTGCAACCAG	AGACACCAATCCGACATCATCTCTTCCAGCGCTGTGCCCCG	
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTC	GCCATGATAACAAAATGCAGTTCGAAAGCTCTCTTACGAAGGC	
	TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACC	TACTTCTGGCGTCAAAAAGGAACGCGACCTCTTCAAAGCTCAT	
	ATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAG	CTTGAAGAAGGAGGACGAACCTGGGGGACAGGAGCATCATGTTCA	
	GTGTACACCTTGCCCCATCCCGGGAGGAGATGACC	CCGTTTCAGAACGAAGACGAGCTTAATCTCTCCGACAAAACCTCAC	
	AAGAACCAGGTAGCTGAGCTGCGCGTCAAAGGC	AATGCCACCCTGCCAGCACCTCTGAACCTCTTGGGGGACCGTCTC	
	TTCTATCCAGGACATCGCCGTGGATGGAGAGC	AGCTTTCCTTTCCTCCCAAAACCCAAAGGACACCCCTCATGATCT	
	AATGGGACCGGGAACAACATAACAGCACGCGCT	CCCGAACCCCGAGGTACATCGCTGGTGGTGGACGTGAGCCAC	
	CCGTGTGGACTCGACGGCTCTTCTTCTCTCGTG	GAAAGACCTGAGTCAAGTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGA	
	AGCAAGCTCACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAG	GGTGCTAATGCCAAGACAAAGCCGCGGGAGGAGCAGTACAACA	
	GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT	GCACGTACCGTGTGGTCAGGCTCTACCGTCTCTGCACCCAGGAC	
	CTGCACAACCGGTTACGCGAAGAGGCTCTCCCTG	TGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTCTCCAAACAAGC	
	TCCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	CCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGC	
		AGCCCCGAGAACCAAGGTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGGAG	
		GAGATGACCAAGAACCCAGGTACGCTGCTGGTGGTCCCTGCTCAAAG	
		CTTCTATCCAGCAGCATCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGC	
		AGCCGGAGAACAACTACAAGACCAACGCTCCCGTGTGGACTCC	
		GACGGCTCCTTCTTCTCTACAGCAAGCTCACCCGTGGACAAGAG	
		CAGGTGGCAGAGGGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCATG	
		AGGCTCTGCAACCACTACACGCAAGAGGCTCTTCCCTGTCT	
		CCGGGTAAA (SEQ ID NO:179)	
F	GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACCTCACATGCCCA	GAACCTAAATCTCCGACAAAACCTCACATGCCACCGTGGCC	
U	CCGTGCCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA	AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCCCCC	
S	GTCTTCCTCTTCCCCAAAACCCAAAGCACCCCTC	CAAAACCCAAAGCACCTCTCATGATCTCCGGACCCCCGAGGTCT	
E	ATGATCTCCGGACCCCGAGGTCAATGCGTGGTG	ACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGGTCAA	
-	GTGACGTGAGCCACGAAGACCCCTGAGTCAAGTTC	GTTCAACTGTGTACGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGA	
8	AACGTGTACGTGGACCGGTGGAGTGCATAATGCC	CAAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC	
7	AAGACAAAGCCGCGGAGGAGCAGTACAACAGCACG	AGGCTCTCACGCTCTGCAACCGGACTGGCTGAATGGCAAGGA	
	TACCGTGTGGTCAGGTCCTCACCGTCTGCAACCAG	GTACAAGTGAAGGTCTCCAAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCG	
	GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTCAAGGTC	AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACCCACAG	
	TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAAACC	GTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGGAGGAGATGACCAAGAACCA	
	ATCTCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAG	GGTCAGCCTGIGTGGTCCGIGGTCAGAGGCTTCTATCCAGCGACA	

	GTGTACACCCGTGCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTACGCTGAGCTGCGCCGTCAAAGGC TTCTATCCCAGGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCTTCTTCCCTGTG AGCAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGCT CTGCACAACCGGTTACGCAGAAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	TCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGAGCCGGAGAACACTAC AAGACCGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCT CTACAGAAAGCTACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGGGGA ACGTCTTCATGCTCCGTGATGATAGGCTCTGCACAACCCAC TACACGAGAAGAGCCTCTCCGTGTCTCCGGTAAAGCTGTGA ACCTGTGAAGATAATACTATTAATTTCTGTGCCATGAAATTC TCGATAATACTCTGTACTTCTATCGCCGAAGATGATGAAATCTG GAAAGTATTACTTGGAAAGCTGGAAGCAAACTGACGCTGAT CCGCACTCAACGATCAGGTGTCTCATCGACCCAGGGCAATA GGCCCTGTTCGAGGACATGACGACTCTGACTCCAGGGACAAC GCCCCGGAACCAATTTTCACTCTCCATGATCAAGGACTCCCA GCCAAGGGCATGGCCGTACAAATTTCCGTGAAGTCCGAGAAAA TCTCCACCTGAGCAGCGAACAACAAATCATCTCTTCAAAGAG ATGAACCCCTCCGACAACATCAAGGACACCAATCCGACATCAT CTTCTTCAGAGGTCCGTGCGCGCCACGATAACAAATGCGT TCGAGCAGCTCCTACGAGGCTACTTCTTGGCTCCGAAAAAG GAAAGGACCTGTTCAAGCTGATCTTGAAGAAGGAGGACGAGCT GGGGACAGAAAGCAATCACTGTTACCGTGTGAGAACCGAGGAC (SEQ ID NO:180)
F U S E - 8 8 8	GAGCCCAATTTCTGACAAAACCTACACATGCCCCA CCGTGCCAGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGACACCTC ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGGACGTAGCCACGAAGACCTGAGGTCAATTC 8 AACTGGTACGTGGACGGCTGGAGGTGATTAATGCC 8 AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCAGC 8 TACCGTGTGTAGCGTCTTACCCTCTTGACCCAG GACTGGCTGAATGGCAGGAGTACAAGTGCAGGTC TCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCAATCGAGAAAACC ATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCCGAGAACACAG GTGTACACCTTGCCCCATCCGGGAGGAGATGACC AAGAACCAGGTACGCTGAGCTGCGCGTCAAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGCAGCCGGAGAACAACTACAAGACCAGCCT CCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGCT CTGCACAACCGGTTACGCAGAAGCCCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GAACCTAAATCTTCGACAAAACCTACACATGCCACCGTGCCCC AGCACCTGAATCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCTCCCCC CAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGGAGTCT ACATGCTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGGTCAA GTTCAATGGTACGTGGACGGGTGGAGGTGCTAATATGCCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGGTC AGCGTCTCACCGTCTCTGACACGAGGACTGGTGAATGGCAAGGA GTACAATGCAAGGTCTCCAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAG GTGTACACCTTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTACGCTGTGTGCTGCTGGTCAAAAGGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGCAGCCGGAGAACAACTAC AAGACCCGCTCCCGTGTGCTGAGTCCGACGGCTCTCTTCTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGCAGGGGA ACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCCAC TACACGAGAAGAGCCTCTCCGTGTCTCCGGTAAAGCTGTGTA ACCTGTGAAGATAATCAGATTAAATTTGTGGCCATGAAATTC TTGCAATACCTCTGATTTCTATCGCCGAAGATGATGAAACCTTG GAATCTGATTTTGGAAAACTGGAAGCAAACTGACGCTGAT CAGGAATCTGAACGATCAGGTGTGTTTATCGACCCAGGGCAACA GGCCCTCTTTGAGGACATGACCGACTCTGACTTAGGGACAAC GCCCCAGGACCATCTTCACTCTCCATGTACAAGGACTCCCA GCCAAGGGGAATGGCCGTGACAAATTTCCGTGAAATCCGAGAGA TCTCCACCTGTCTCCGAGACAAAATCATCTCTTCAAAGAG ATGAACCCCTCCGACAACTCAAGAGACACAAAATCCGACATCAT

		CTTCTCCAGAGGTCCTGTCGCCGGTACGACAAACAAAATGCAGT TCGAGAGCAGCAGTACGAGGGTACTTCTCGCCTCCGAAAG GAAAGGACCTGTTCAAGCTGATCCTGAAAGGAGGACGAGCT GGGGACAGGTCTATCAITGTTACCGTCCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:181)	
F	GAGCCAAATCTTGTGACAAACTCACATGCCCCA	GAACCTAATCTCCGACAAAACCTCACATGCCCCACCGTGCCC	
U	CCGTGCCAGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA	AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAAGTCTTCTCTTCCCCC	
S	GTCCTCTCTTCCCCCAAAACCCAAAGACACCCCTC	CAAAACCAAGGACACCCCTCATGATCTCCCGGACCCCGAGGTC	
E	ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG	ACATCGTGGTGGTGGACGTGAGCCACGAGACCCCTGAGGTCAA	
-	GTGACGTGAGCCACGAAGACCTTGAGTCAAGTTC	GTTCAACTGGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCCAAGA	
8	AACGTGTACGTGGACGGCGTGGAGGTGCATAATGCC	CAAGCCGGGAGGAGAGTACAAACAGACGTACCGTGTGGTC	
8	AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAAACAGCACG	AGCGTCTCACCGTCTCTGCACAGGACTGGCTGAATGGCAAGGA	
9	TACCGTGTGTCAGCGTCTCACCGTCTCTGCACCCAG	GTACAAGTGCAAGGTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCCCATCG	
	GACTGGGTGAATGGCAAGGAGTACAAAGTCAAGGTC	AGAAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGCAGCCCCGAGAACCCACAG	
	TCCAAAGAGCCCTCCAGCCCCCATCGAGAAACCC	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA	
	ATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGGAGAACCCACAG	GGTCAGCCTGTGGTGGTCTGTTCAAGGCTTCTATCCAGGGACA	
	GTGTACACCTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC	TCGCCGTGAGTGGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACACTAC	
	AAGAACAGGTCAGCCTGAGCTGCCCGTCAAGGCG	AAGACCACCCCTCCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCT	
	TTCTATCCAGCGACATGCCGTGGAGTGGGAGAGC	CTACAGCAGCTCACCGTGGACAAAGACAGCAGGTGGCAGCAGGGA	
	AATGGCAGCCGGAGHACAACTACAGACCCACGCCCT	ACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACACCCAC	
	CCCGTGTGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCTG	TACAGCAAGAGCCTCTCCCTGTCTCCGGTTAAAGCTGCTGA	
	AGCAAGCTACCGTGGACAAAGACAGGTGGCAGCAG	ACCTGTGGAAGATAATGATATTAATTTCTGTGGCCATGAAATTC	
	GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGGCT	TCGATAATACTCTGTACTTTCATCGCCGAAGATGATGAAAACCTG	
	CTGCACAACCGGTTACGCAGAGAGCCTCTCCCTG	GAATCCGATTATTTTGGAAAACCTGGAATCCAAACTGAGCGTGAT	
	TCCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	CAGGAACCTCAACGACCAGGTGCTGTTTCATGTACCCAGGGCAACA	
		GGCCCCGTTCGAGGATATGACAGACTCCGACGCCCGCGCAAC	
		GCTCCTAGAACATCTTTCATCATCTCTAIGTACAAGGACTCCCA	
		GGCCAGGGGAATGGCCGTACAAATTCCTGTAAGGCCGGAAGA	
		TCCTCCACCTGTCCGCCGAAAACAAAGATCATCTCTTCAAAGAG	
		ATGAACCCCGGACAACTCAAGGACACCAATCCGACATCAT	
		CTTCTCCAGCGCTCCGTGCCCGGCCATGATAACAAAATGCAGT	
		TCGAAAGCTCCTCTACAGGGGATATTTCTGGCCCGCGAAAAG	
		GAAAGGACCTGTTCAAGCTGATCCTGAAAGGAGGACGAGCT	
		GGGGACAGATCCATCATGTTACCGTTCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:182)	

F GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACATGCCCCA U CCGTGCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA S GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTC E ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGTG - GTGGACGTGAGCCAGAGACCTGAGGTCAGTTC 8 AACTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCAATAATGC 9 AAGACAAAGCCCGGAGGAGAGTACAAACAGCAG 0 TACCGTGTGGTACGCTCTTCCCGTCTTGCACAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGTC TCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAANAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGACGCCCCGAGAACCCAG GTGTACACCCCTGCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCGCCGTCAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC AATGGCAGCCCGAGAACAACTACAGACCCAGCCT CCCGTGTGAGTCCGACGGCTCTTCTTCTCTGTG AGCAAGCTACCGTGGCAAGCAGCAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGCAATGAGCT CTGCACAACCGTTACGCAAGAGAGCTCTCCCTG TCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GAACCTAAATCTCCGACAAAACTCACATGCCCCGCTGCCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAATCTCTCTTCCCCC CAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTG ACATGGTGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTTGAGGTCAA GTTCACCTGGTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAATGCCAAGA CAAAACCGGGAGGAGAGTACAAACAGCAGTACCGTGTGTC AGCTCTCTACCGTCTCTGACACGAGTCTGCTGAAATGGCAAGGA GTACAGTCAAGGCTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCG AGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGAGCCCGGAGAACCCAG GTGTACACCTTGCCTCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCACCTGTGGTGTCTCAAGGCTTCTATCCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCCGGAGAACCACTAC AAGAACAGCTCTCCGTGTGAGTCCGACGGCTCTTCTTCTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCGGGA (SEQ ID NO:183)
F GAGCCCAAATCTTCTGACAAAACTCACATGCCCCA U CCGTGCCAGACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCA S GTCTTCTCTTCCCCCAAAACCAAGGACACCTC E ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGTG - GTGGACGTGAGCCAGAGACCTGAGGTCAGTTC 8 AACTGGTACGTGACGGCGTGGAGGTGCAATAATGC 9 AAGACAAAGCCCGGAGGAGAGTACAAACAGCAG 1 TACCGTGTGGTACGCTCTTCCCGTCTTGCACAG GACTGGCTGAATGGCAAGGAGTACAAGTGCAAGTC TCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAANAACC ATCTCCAAAGCCAAAGGACGCCCCGAGAACCCAG GTGTACACCTTGCCTCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCGCCGTCAAGGC TTCTATCCAGCGACATCGCCGTGGAGTGGAGAGC	GAACCTAAATCTCCGACAAAACTCACATGCCCCGCTGCCCC AGCACCTGAACCTCTGGGGGACCGTCAATCTCTCTTCCCCC CAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTG ACATGGTGTGGTGGAGCTGAGCCACGAAGACCTTGAGGTCAA GTTCACCTGGTACGTGGACGGCTGGAGTGCATAATGCCAAGA CAAAACCGGGAGGAGAGTACAAACAGCAGTACCGTGTGTC AGCTCTCTACCGTCTCTGACACGAGTCTGCTGAAATGGCAAGGA GTACAGTCAAGGCTCTCCAAACAAAGCCCTCCAGCCCTCATCG AGAAACCATCTCCAAAGCCAAAGGGAGCCCGGAGAACCCAG GTGTACACCTTGCCTCATCCCGGAGGAGATGACCAAGAACCA GGTCACCTGTGGTGTCTCAAGGCTTCTATCCCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGGAGAGCAATGGGAGCCCGGAGAACCACTAC AAGAACAGCTCTCCGTGTGAGTCCGACGGCTCTTCTTCTCTCT CTACAGCAAGCTCACCGTGGACAAAGAGCAGGTGGCAGCGGGA

	AAITGGGAGCCGGAGAAACAACACTACAAGACCACGCCT CCCGTGTGGACTCCGACGGCTCCTTCTTCTCTCGTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGCGAGAAGAGCCTCTCCCTG TCCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	ACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCAC TACACGAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGTAAAGCTGTGA ACCTGTGGAAGATAATCTGATTAATTTTGTGCCATGAATTC TCGATAACACCTTGTACTTTATCGTGAAGATGATGAATCTG GAAAGTACTATCTCGGAAAACCTGGAAAACAAATTGACGCTGAT CAGGAATCTGAACATCAGGTCGTCGTGATCGACAGGSCAAC GCCCTGTTCGAGATATGACCGACTCTGACGTGAGGACAAC GCCCAAGGACAATCTTCACTATCTATGTACAAGATTCCCA GCCCAGGGCAIGSCGTTACAAATTCCTGTGAGGTTGAGAAGA TCTCCACACTGAGGTGGAGAACAAAGATCATCTCTCAAGGAG ATGAACCCCCCGACAACATCAAGGACACCAATCCGACATCAT CTTTTTCCAGAGGAGTGTCCCGGTACGACACAACAAGATGCAGT TCGAATCCAGCTCCTACGAAGGCTACTTCTCGCGCTGAAAAG GAAAGGACCTGTCAAGCTGATCTCTGAAGAAGGAGGACGAGTT GGGGACAGGAGCAATCATGTTTACCGTCCAGAACGAGGAC (SEQ ID NO:184)	
F U S E - 8 9 2	GAGCCCAATCTTCTGACAAAACTCACATGCCCCA CCGTCCAGACCTTGAACCTCTGGGGGACCGTCA GTCTTCTCTTCCGCCAAACCCAGGACACCTC ATGATCTCCGGACCCCGAGGTACATGCGTGGTG GTGACGTGAGCCACGAAGACCTGAGTCAAGTTC AACTGTTACGTGACGCGTGGAGTGCATAATGCC AAGACAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACG TACCGTGTGGTACGCTCTCACCGTCTGTACCAG GACTGGCTGAATGGCAAGAGTACAAGTCAAGGTC TCCAACAAGCCCTCCAGCCCTCATCGAGAAAAC ATCTCAAAGCCAAAGGCGAGCCCGAGAACCAACAG GTGTACACCTTGCCCCCATCCCGGAGGAGATGACC AAGAACAGGTACGCTGAGCTGCGCGTCAAGGC TTCTATCCAGCGCATCGCCGTGGAGTGGGAGAGC AATGGGACGCGGAGAACAACTACAAGACACGCTT CCGCTGTGACCTCGACGCTCTCTTCTCTCTG AGCAAGCTCACCGTGGACAAGACAGGTGGCAGCAG GGGAACGTCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCT CTGCACAACCGGTTACGCGAGAAGAGCCTCTCCCTG TCCTCCGGGTAAA (SEQ ID NO:114)	GAACCTAAATCTCCGACAAAACTCACATGCCCCACCGTGCCC AGCACTGAACCTCTGGGGGACCGTCACTTCTCTTCTCCCC CAAAACCAAGGACACCTCATGATCTCCGGACCCCGAGGTC ACATCGTGTGGTGGACGTGAGCCACGAAGACCTCGAGTCAA GTTCAACTGTTAGTGGACGGCTGGAGGTGCATAATGCCAAGA CAAAGCCGGGAGGAGCAGTACAACAGCACGTACCGTGTGTC AGCGTCTTACCGTCTTGCACAGGACTGGTGAATGGCAAGGA GTACAAAGTGAAGGTCTCCAAAGGCCCTCCAGCCCCCATCG AGAAAACCATCTCCAAGCCAAAGGGCAGCCCGAGAACCAACAG GTGTACACCTTGCCCCATCCCGGAGGAGATGCCAAGAACCA GGTCAGCTGTGTGCTGGTCAAAGCTTCTATCCAGCGACA TCGCCGTGGAGTGGAGAGCAATGGGACGCCGGAGAACACTAC AAGACCAAGCTCCCGTGTGACTCCGACGGCTCTTCTTCTCT CTACAGCAAGTCAACCGTGGACAAGAGCAGGTGGCAGAGGGGA ACGCTTCTCATGCTCCGTGATGATGAGGCTCTGCACAACCCAC TACACGAGAAGACCTCTCCCTGTCTCCGGTAAAGCTGTGA ACCTGTGGAAGATAATCATATTAAATTCGTGGCCATGAATTC TCGATAATCTGTACTTCTATCGCCGAAGATGATGAATACTG GAAAGTGATTACTTTGGAAGCTGGAAAACAACTGAGCGTGAT CAGGAATCTCAAGCATCAGGTGTGTCTATCGACAGGCAATA GGCCCCGTTCGAGGACATGACCGACTCCGACGTGGGGATAAC GCCCCTAGAACATCTTCACTATCTCTGATCAAGGACTCCCA GCCAAGGGCATGGCAGTGACAATCAGCGTGAAGTGGAGAAGA TCTCCACACTGTCCGTGGAGAACAAATCATCTCTTCAAGGAG ATGAACCCCCCGACAACATCAAGGACACAAAGAGCGATATCAT TTTCTTCCAGAGGAGCGTCCCGGACGATACAAAATGCAGT TCGAATCCAGCTCCTACGAAGGCTACTTCTCTCGCGCTGAAAAG GAAAGGACCTGTCAAGTGTGATCTCTGAAGAAGGAGGACGAAT	

Tabla 3. Rendimientos de proteínas de fusión ilustrativas.

	Rendimiento		Rendimiento		Rendimiento		Rendimiento
FUSE-422	191 mg/l	FUSE-501	147 mg/l	FUSE-583	86 mg/l	FUSE-775	79 mg/l
FUSE-423	214 mg/l	FUSE-502	159 mg/l	FUSE-584	124 mg/l	FUSE-782	41 mg/l
FUSE-424	198 mg/l	FUSE-503	44 mg/l	FUSE-585	136 mg/l	FUSE-783	99 mg/l
FUSE-441	386 mg/l	FUSE-504	135 mg/l	FUSE-586	107 mg/l	FUSE-827	207 mg/l
FUSE-442	197 mg/l	FUSE-505	162 mg/l	FUSE-587	228 mg/l	FUSE-874	246 mg/l
FUSE-462	304 mg/l	FUSE-507	557 mg/l	FUSE-599	76 mg/l	FUSE-875	137 mg/l
FUSE-480	130 mg/l	FUSE-508	34 mg/l	FUSE-600	79 mg/l	FUSE-876	216 mg/l
FUSE-481	199 mg/l	FUSE-509	537 mg/l	FUSE-601	86 mg/l	FUSE-887	155 mg/l
FUSE-484	164 mg/l	FUSE-510	32 mg/l	FUSE-602	64 mg/l	FUSE-888	149 mg/l
FUSE-485	348 mg/l	FUSE-516	215 mg/l	FUSE-691	69 mg/l	FUSE-889	223 mg/l
FUSE-486	400 mg/l	FUSE-517	150 mg/l	FUSE-694	67 mg/l	FUSE-890	190 mg/l
FUSE-487	205 mg/l	FUSE-545	144 mg/l	FUSE-756	46 mg/l	FUSE-891	181 mg/l
FUSE-499	410 mg/l	FUSE-546	143 mg/l	FUSE-757	96 mg/l	FUSE-892	371 mg/l
FUSE-500	253 mg/l	FUSE-547	135 mg/l	FUSE-758	64 mg/l		

Tabla 4. Secuencias de aminoácidos para la heterodimerización de Fc que incluyen diferentes versiones de botones en ojales de los respectivos brazos de polipéptidos, que forman (parte de) la proteína capaz de translocarse al ER, para proteínas de fusión ilustrativas.

	Primer brazo de polipéptidos	Segundo brazo de polipéptidos
7.8.60	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTD NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLMDS GSFFLASKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:189)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQRRPRVYITLPPSRDELTK NQVSLVCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSLTVTDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:190)
7.8.60 CH3	GQPREPQVYITLPPSRDELTDNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLMDSGFFLASKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:191)	GQRRPRVYITLPPSRDELTKNQVSLVCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSLTVTDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:192)
A107	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTE NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSWLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:193)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDNLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFTLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:194)
A107 CH3	GQPREPQVYITLPPSRDELTDNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSWLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:195)	GQPREPQVYITLPPSRDNLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:196)
DD-KK	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYDTTPPVLDSD GSFFLYSDLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:197)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYITLPPSRDNLTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:198)
DD-KK CH3	GQPREPQVYITLPPSRDELTDNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYDTTPPVLDSDGSFFLYSDLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:199)	GQPREPQVYITLPPSRDNLTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:200)

Duocuerpo	PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:201)	PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:202)
Duocuerpo CH3	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSRLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:203)	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSRLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:204)
Orienta- ción por interac- ción electros- tática CH3	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSRLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:205)	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFLLYSRLTVDKSRWQQGNV FSCSVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:206)
Orienta- ción por interac- ción electros- tática	PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:207)	PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:208)
EW-RVT	PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:193)	PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:209)
EW-RVT (2)	PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:210)	PSVFLFPPKPKD TLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFLLYSRLTVDKSRWQQGNVFSCSVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:211)

EW-RVT (2) CH3	GQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSWLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:212)	GQPREPRVYTLPPCRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:213)
EW-RVT CH3	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSWLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:195)	GQPREPRVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLVSDGSFTLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:214)
HA-TF (1)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVHLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFALYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:215)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:216)
HA-TF (1) CH3	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVHLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFALYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:217)	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:218)
Botón en ojal (1)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:219)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:220)
Botón en ojal (1) CH3	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:221)	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:222)
Botón en ojal (2)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPCRDELTK NQVSLWCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:223)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVCTLPPSRDELTK NQVSLSCAVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPVLDS GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:224)
Botón en ojal (2) CH3	GQPREPQVYTLPPCRDELTKNQVSLWCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:225)	GQPREPQVCTLPPSRDELTKNQVSLSCAVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPVLDSGDSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:226)

XmAb	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:227)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTK NQVSLTCDVSGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:228)
XmAb CH3	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCDVSGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:229)	GQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:230)
ZW1	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYKTTPPVLDSD GSFALVSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:231)	PSVFLFPPKPKDITLMISRTPEVTCVVVDVSHEDPEVKFNWY VDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEY KCKVSNKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYVPPSRDELTK NQVSLTCLVKGFYPSDIAVEWESNGQPENNYLTWPPVLDSD GSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEALHNHYTQKSLS LSPGK (SEQ ID NO:232)
ZW1 CH3	GQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYKTTPPVLDSDGSFALVSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:233)	GQPREPQVYVPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIAVEW ESNGQPENNYLTWPPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNV FSCVMHEALHNHYTQKSLSLSPGK (SEQ ID NO:234)

Tabla 5. Las secuencias, anticuerpos y fragmentos de estos (por ejemplo, VHH, regiones Fab o scFv) en las referencias, publicaciones, documentos de patente, páginas web contenidas en esta tabla, se incorporan en la presente descripción como referencia, como si estuvieran completamente expuestas.

Nombre	Nombres alternativos	Descripción
Anti-CD3		
muromonab	OKT3 (Ortho Kung T3)	El primer anticuerpo monoclonal murino en estar disponible para la terapia en seres humanos: la IgG2a de ratón se dirige contra la cadena CD3 épsilon del complejo CD3/TCR
Teplizumab	hOKT3γ1 (Ala-Ala) y MGA031	CDR transferidas a la cadena principal de IgG humana con dos mutaciones (L234/A, L235A)
Otelixizumab	ChAglyCD3, TRX4, GSK2136525	IgG1 quimérica y humanizada que porta una sola mutación en la porción Fc γ1 (N297/A) para evitar la glucosilación y, por lo tanto, inhibir la unión a FcR

Visilizumab	Nuvion, HuM291	anticuerpo IgG2 humanizado convertido en no mitogénico por dos mutaciones puntuales en su región Fc (V234/A, V237/A)
Foralumab	28F11-AE; NI-0401	AcM anti-CD3 completamente humano cuya porción Fc de esta IgG1 humana se mutó (L234/A, V235E) de manera que el AcM no se une a FcR in vitro y exhibe solo una liberación menor de citocinas
Biespecífico		
Blinatumomab	AMG 103	scFv enlazado(s) contra CD19 en células tumorales y CD3 en linfocitos T; sin dominio Fc; Anti-CD3 proviene de AcM murino: L2K-07; secuencias publicadas que codifican scFv dirigidos a CD3ε (diL2K, la versión desimmunizada del anticuerpo monoclonal de ratón L2K)
flotetuzumab	MGD006	DART dirigido a CD3 y CD123
Cibisatamab		1 sitio de unión para la cadena CD3ε y 2 sitios de unión a CEA para células cancerosas
Catumaxomab		consiste en IgG2 de ratón e IgG2b de rata y se dirige a CD3 en linfocitos T y EpCAM en células tumorales
Mosunetuzumab		AcBs de activación de linfocitos T CD20×CD3
Todos los candidatos compartieron el mismo anticuerpo de cadena simple específico de CD3 derivado del anticuerpo monoclonal de ratón L2K, que es distinto de los anticuerpos monoclonales TR66 y OKT3. L2K se sometió a un procedimiento que identifica epítopos de linfocitos T cooperadores humanos y elimina por mutaciones puntuales los aminoácidos de anclaje de MHC clase II dentro de epítopos potenciales (Jones y otros, 2004). Esto dio como resultado un L2K “desimmunizado” (diL2K)		
(la secuencia que codifica scFv dirigido a CD3ε se describe en K. Brischwein y otros / Molecular Immunology 43 (2006) 1129–1143)		
TR66		anticuerpo monoclonal anti-CD3 épsilon humano
PIT565		Triespecífico: CD19 X CD3 X CD2
Cuatro aglutinantes basados en AcM contra CD3: OKT3, L2K, h38E4.v1 y TRX4		
OKT3		
TRX4		
h38E4.v1		Se une a la porción N-terminal del dominio extracelular de CD3ε
L2K		L2K, por ejemplo, comparte más del 90 % de identidad de secuencia con OKT3 y reconoce el mismo epítopo en CD3ε, pero difiere en afinidad por aproximadamente 100 veces

Anti-CD16		
3G8		monoclonal anti-CD16 humano
<u>US9035026</u>		
HRS-3/A9		A9 es AcM IgG1/λ de ratón anti-CD16
<u>Humanización de Fab anti-CD16</u>		Protein Engineering, Design and Selection, volumen 22, núm. 3, marzo de 2009, páginas 175–188. Las CDR del AcM IgG1/λ de ratón anti-CD16 A9 se injertaron en secuencias de Ig humanas (las CDR se trasplantaron en una cadena ligera κ humana + maduración de afinidad mediante mutación por radón en los dominios VH y Vκ humanizados)
AFM13		Biespecífico tetraivalente CD30/CD16 (se une a CD16A en la superficie de las células NK, activando y reclutando de esta forma células NK a la célula tumoral CD30+)
GTB-3550		Triespecífico CD16/IL-15/CD33 (nanocuerpo anti-CD16, o 1ra generación usa scFv anti-CD16)
IPH6501		Tetraespecífico basado en anticuerpos contra NKp46, CD16a, CD122 o IL-2R y CD20
AFM13: el aglutinante anti-CD16A es dominios variables del clon de scFv humano LSIV21		
Otros clones de scFv humano anti-CD16A: LSIV14, LSIII49, LBIII6, LBIII5, LBIII3, 50NI		
Cita: Reusch y otros, mAbs 6:3, 727-738, mayo/junio de 2014		
Agglutinantes para el gen V gamma 9, V delta 2, segmentos del gen V delta 1 en el TCR		
LAVA-051		Lava Therapeutics. activadores bispecíficos de linfocitos T gamma delta (bsTCE): La ocupación del receptor de linfocitos T Vγ9Vδ2 de LAVA-051 aumentó con el aumento de la dosis de LAVA-051 y los linfocitos T Vγ9Vδ2 de sangre periférica también expresaron niveles más altos de marcadores de activación después de la administración de LAVA-051
		LAVA-051 consiste en dos anticuerpos de dominio único (VHH) humanizados enlazados mediante un enlazador G-S corto de cinco a.a., en donde un anticuerpo de dominio reconoce la cadena Vδ2 del receptor de linfocitos T Vγ9Vδ2, y el otro anticuerpo de dominio es específico para CD1d.
LAVA-1207		Se une a: la cadena Vδ2 de linfocitos T Vγ9Vδ2 y el antígeno de membrana específico de la próstata (PSMA)
Bruin y otros, Clinical Immunology, v. 169, 128-138, agosto de 2016		conjunto de VHH específicos de linfocitos TVγ9Vδ2 (o nanocuerpo)
Clones: 5C1, 5D3, 5E3, 5G3, 5F5, 5C7, 5D7, 5E7, 5C8, 5B11, 6A1, 6C1, 6H1, 6E3, 6G3, 6H3, 6C4, 6E4, 6H4, 6F6		
Patente de Estados Unidos Núms.		

10,501,540 y 11384145			
clon 7A5: las regiones variables del anticuerpo específico de linfocitos T Vg9gd (			Construido: TCR Vg9 x Her2/neu; es decir, anticuerpo biespecífico (Her2) ₂ xVγ9
GDX012	GammaDelta Therapeutics		terapia de linfocitos T variable delta 1 (Vδ1) gamma-delta (γδ) aloténico, no modificado genéticamente
Ver la publicación de solicitud de patente: US20220403025; US20220290101;			
Anti-CD137 (4-1BB/TNFRSF9)			
AGEN2373			por Agenus Inc; AcM IgG1; Patente de Estados Unidos núm. 11,098,117 y 11,242,385
utomilumab	PF-05082566		AcM IgG2 humanizado; sitio de unión: dominio rico en cisteína (CRD) III y IV
Urelumab	BMS-663513		AcM IgG4 humano; sitio de unión: CRD I; ensayo por BMS
CTX-471	por Compass Therapeutics		AcM IgG4 completamente humano
ADG106	por Adagene Suzhou		IgG4 agonista completamente humana que bloquea los ligandos
LVGN6051	por Lyvgen Biopharma/Merck Sharp y Dohme		IgG1, unión a FcγRIIB mejorada
ATOR-1017	por Alligator Bioscience AB		IgG4
HOT-1030	por Shanghai Huabo Biopharmaceutical (Huaota)/Eutilex		IgG1, unión a FcγRIIB anulada
EU101	por Eutilex/Zhejiang Huahai Pharmaceutical		IgG
YH004	por Eucure (Beijing) Biopharma		IgG1

ADG206	por Adagene Suzhou	IgG1, unión a IgG1 potenciada, sitios de unión a 4-1BB enmascarados
PE0116	por Shanghai Hyamab Biotech	IgG4
FS120	por F-Star Therapeutics Inc.	Anticuerpo biespecífico agonista dual AcM OX40/CD137
cinreba fusp alfa	PRS-343	biespecífico 4-1BB (Anticalina®) X HER2
RG7827	RO 7122290	Proteína de fusión de anticuerpo FAP x 4-1BBL
INBRX-105	ES101	IgG1 biespecífica humanizada dirigida a PD-L1 X 4-1BB
Acasunlimab	GEN 1046, BNT 311	IgG1 biespecífica con Fc silenciado PD-L1 X 4-1BB
MCLA-145		biespecífico CD137 X PD-L1
Englumafusp alfa	RG6076, RO7227166	CD19 X CD137
Bi/multiespecífico adicionales en MABs. 2023; 15(1): 2167189.		
Anti-CD28		
Theralizumab	TGN1412, CD28-SuperMAB,	No superó el ensayo de seguridad en seres humanos por tormenta de CITOCINAS; anticuerpo monoclonal humanizado dirigido contra el CD28 humano
	> Renombrado como TAB08	Ensayo para la artritis reumatoide
Anti-DNAM-1 (CD226 o PTA1)		
LY3435151		agonista anti-CD226; NCT04099277 por Eli Lilly; patente de Estados Unidos Núm. 11,440,959
Anti-NKp46 (NCR1, CD335)		
IPH6501		Agente terapéutico activador de células asesinas naturales basado en anticuerpo tetraespecífico dirigido a NKp46, provisto de una variante de IL-2 no alfa (por Innate Pharma)
NKCE trifuncional		Dirigido a NKp46, CD16 y un antígeno tumoral (Cell 177, 1701-1713, 13 de junio de 2019); Pat. de Estados Unidos núm. 10,519,234 (por Innate Pharma)
		Otras patentes de aglutinantes de NKp46 propiedad de Innate Pharma: 11,001,629, 11,377,492, y 11,267,897

Anti-NKp30			Documentos US20200109195, US20200079867, particularmente SEQ ID NO: 14 y 18
	Compass Therapeutics		
Anti-NKG2D			
	NCT05213195 por Zhejiang Univ.		Documento US20200360437 por Asko (Suzhou)
			NCT05213195, NCT05247957, NCT04324996, NCT04623944, NCT03415100
Anti-OX40 (CD134; TNFRSF4)			
INCAGN1949			IgG1 humana
			Patentes de anti-OX40: Patente de Estados Unidos núms. 11,472,883, 11,447,557, 11,359,028 , 11,332,536, 11,136,404 , 10,626,181, 10,259,882
HFB301001			Anticuerpo IgG1 completamente humano agonista de OX40 de 2da generación por HiFiBio
GSK3174998			AcM anti-OX40
INBRX 106			agonista hexavalente de OX40, ingrediente activo: anticuerpo IgG hexavalente dirigido al receptor de OX40 humano (TNFRSF4)
FS120	por F-Star Therapeutics Inc.		Anticuerpo biespecífico agonista dual AcM OX40/CD137
Ivuxolimab	PF-04518600 o PF 8600		anticuerpos monoclonales IgG2 agonistas humanizados contra OX40
BGB-A445			no bloquea la interacción OX40-OX40L;
MOXR0916	por Genentech		AcM IgG1 agonista humanizado y competente para efector; bloqueó completamente la unión de OX40 a OX40L
BMS-986178			AcM agonista IgG1 completamente humano
Anti-ICOS (CD278, AILIM, CVID1)			
Izurilimab	XmAb23104 por Xencor		biespecífico PD1 X ICOS

MEDI-570	por Astrazeneca	
BMS-986226		
KY1044	por Kymab	IgG1 anti-ICOS completamente humana
feladilimab	GSK3359609, INDUCE-1	monoclonal IgG4 humanizado anti-ICOS
vopratelimab	JTX-2011 por Jounce Therapeutics	
Acazicolcept		ICOS X CD28
Anti-CD2		
Siplizumab	TCD601, MEDI-507, Hu-BTI-322	IgG1 monoclonal humanizada anti-CD2 (forma humanizada de BTI-322 más abajo)
PIT565	por Novartis	Triespecífico CD19 X CD3 X CD2 (NCT05397496)
Alefacept		proteína de fusión compuesta por el primer dominio extracelular de LFA-3 (ligando natural de CD2) fusionado a los dominios bisagra, CH2 y CH3 de IgG1 humana
BTI-322	Lo-CD2a	AcM IgG2b anti-CD2 humano de rata
Anti-CD40L (CD154)		
ruplizumab	BG 9588, hu5c8	IgG1k humanizada
Dazodalibep	HZN-4920 por CDP7657	antagonista
Dapirolizumab pegol		fragmento de anticuerpo anti-CD40L con el resto Fc sustituido por polietilenglicol
Tegoprubart	AT-1501	AcM humanizado
Frexalimab	SAR441344	AcM de 2da generación modificado genéticamente para carecer del dominio que activa FcγRIIA
Lu AG22515	APB-A1; por Lundbeck	anticuerpo anti-CD40L diferenciado
Letolizumab	BMS 986004	AcM humanizado (una proteína de fusión dimérica compuesta por el extremo C-terminal del anticuerpo de dominio (dAb) BMS2h-572-633 que se dirige a CD40L enlazado a un fragmento Fc modificado de IgG1)
BIIB063		AcM de alta afinidad, modificado genéticamente para reducir la función efectora de Fc y evitar la formación de semianticuerpo in vivo (IgG4P)

Anti-CD40 (TNFRSF5)		
CDX-1140		AcM agonista IgG2 completamente humano
Sotigalimab	APX005M	AcM agonista IgG1 humanizado
2141-V11		anticuerpo anti-CD40 humano con dominio Fc modificado (IgG1), que puede inducir inmunidad antitumoral duradera
selicrelumab	RO7009789 por Roche, o CP-870893	AcM agonista IgG2 humano; CP-870,893
dalnicastobart	LVGN7409	AcM IgG1 humanizado
Iscalemab	CFZ533	AcM IgG1 completamente humano
Dacetuzumab	SGN-40	forma de IgG1 humanizada de S2C6 (un anti-CD40 humano murino)
BI 655064	por Boehringer Ingelheim	anti-CD40 humanizado, antagonista no agotador
Bleselumab	ASKP1240	AcM IgG4 completamente humano
YH003		AcM IgG2 agonista humanizado de CD40
SL-172154	SIRPα-Fc-CD40L	Bifuncional CD47 X CD40
Giloralimab	ABBV-927	AcM agonista
Lucatumumab	CABELLO 12.12 o HCD122	AcM completamente humano
Mitazalimab	ADC-1013	AcM agonista IgG1 humano
GEN1042		agonista biespecífico CD40 X 4-1BB
FFP104	PG102	humanizado
KPL-404		anticuerpo IgG4 humanizado modificado genéticamente para unirse a CD40 sin desencadenar las funciones efectoras de Fc
Cifurtlimab	SEA-CD40	AcM IgG1 humanizado
Ravagalimab	ABBV-323	antagonista
ABBV-428		Biespecífico CD40 X MSLN
BMS-986090	INX-189	un anticuerpo de dominio dimérico antagonista VH anti-CD40 humano formateado con un Fc de IgG4 humana
BSI-038		AcM agonista
MEDI5083		por MedImmune, ahora Astrazeneca; fusión hexamérica CD40L-Fc
RG6189		un anticuerpo biespecífico agonista de CD40 dirigido a FAP
Inezetamab	AMG 994	un dímero de inmunoglobulina G1-scFv L-lambda2

EJEMPLOS

Los ejemplos siguientes se proporcionan para ilustrar mejor la invención reivindicada y no deben interpretarse como limitantes del alcance de la invención. En la medida en que se mencionen materiales específicos, es simplemente para propósitos ilustrativos y no pretende limitar la invención. Un experto en la técnica puede desarrollar medios o reactivos equivalentes sin el ejercicio de la capacidad de la invención y sin apartarse del alcance de la invención.

Ejemplo 1

El N-terminal de la pro-IL-18 se fusionó al C-terminal de un dominio CH3 de IgG1 para modificar genéticamente una variante de IL-18 capaz de expresarse en células de mamíferos. La pro-IL-18 se fusionó al botón de una proteína IgG1 heterodimérica de botón en ojal. Se realizó una modificación adicional a la pro-IL-18 para reducir la agregación de la molécula de manera que cada residuo de cisteína tanto en el propéptido como en la IL-18 madura se sustituyó por serina (“IL-18AS”, como en FUSE-480), alanina (“IL-18AA”, como en FUSE-481), o valina (“IL-18AV”, como en FUSE-442). Ilustraciones de las tres variantes se muestran en el panel A de la Figura 1.

La transfección transitoria en el sistema ExpiCHO dio como resultado títulos de 191, 214 y 198 mg/l para FUSE-480, FUSE-481 y FUSE-442, respectivamente. Se planteó la hipótesis de que estas proteínas de fusión Fc-pro-IL-18 albergan una versión “enmascarada” de la IL-18, donde la actividad biológica de la IL-18 fusionada se reduciría hasta que se escinde el propéptido. Para evaluar la escisión del propéptido, se insertó un sitio de escisión específico para la enterocinasa (EK) dentro del propéptido (“pp”) aguas arriba de la secuencia de IL-18 madura en la ubicación del sitio de caspasa 1 endógeno. Se eligió la EK debido a su sólida actividad de proteasa y a su actividad en solución salina tamponada con fosfato. Para evaluar la actividad biológica de las proteínas de fusión Fc-pro-IL-18 antes y después del tratamiento con EK, se usó un sistema indicador. Aquí, se usaron células HEK-Blue-IL-18 para cuantificar la actividad de la IL-18. Las células HEK-Blue IL-18 se generan a partir de HEK-293 modificadas genéticamente para expresar el complejo de receptores de IL-18 humana (IL-18R α/β) y un gen indicador de fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP) inducible por NF- κ b/AP-1. Las células también se modificaron genéticamente para no responder al TNF- α humano y a la IL-1 β . Tras la exposición a la IL-18, las HEK-Blue IL-18 producen SEAP de una manera dependiente de la dosis, lo cual puede cuantificarse mediante un ensayo colorimétrico. Observamos que en comparación con la IL-18 humana madura recombinante, los tres mutantes indujeron una actividad biológica inferior en más

de 1,000 veces y hasta 100,000 veces. Tras el desenmascaramiento (escisión enzimática) mediante tratamiento con EK, la actividad biológica de la proteína liberada del mutante sustituido con alanina (FUSE-480) y el mutante sustituido con valina (FUSE-442) no fue sustancialmente diferente de la IL-18 madura humana recombinante. Después de la liberación del mutante de serina con EK (1B), sin embargo, si bien la actividad biológica se restauró en $>30,000$ veces, fue ~ 50 veces menos potente que la IL-18 humana madura recombinante. La potencia se midió como la concentración del artículo de prueba que indujo a tener la máxima producción de SEAP (EC50-SEAP).

Como se muestra en la Figura 2, la pro-IL-18mut2 se fusionó al botón de una proteína IgG1 heterodimérica de botón en ojal. La IL-18mut2 incorpora cuatro sustituciones de aminoácidos que se plantea como hipótesis que reducen la unión a la IL-18BP al tiempo que se mantiene la unión de tipo salvaje al complejo de receptores de la IL-18. Se realizó una modificación adicional a la pro-IL-18mut2 para reducir la agregación de la molécula, de manera que cada residuo de cisteína tanto en el propéptido como en la IL-18mut2 madura se sustituyó por serina (IL-18mut2AS), alanina (IL-18mut2AA), o valina (IL-18mut2AV). Ilustraciones de las tres variantes se muestran en el panel A de la Figura 2. Como en la Figura 1, la actividad biológica se evaluó mediante el uso de HEK-Blue. En comparación con la IL-18 humana madura recombinante, los tres mutantes indujeron una actividad biológica inferior de al menos 100,000 veces. Tras el desenmascaramiento (escisión enzimática) mediante tratamiento con EK, la actividad biológica de la proteína liberada del mutante sustituido con alanina (FUSE-423) y el mutante sustituido con valina (FUSE-424) no fue sustancialmente diferente de la IL-18 madura humana recombinante. Después de la liberación del mutante de serina con (FUSE422), sin embargo, aunque la actividad biológica se restauró en aproximadamente 100,000 veces, fue aproximadamente 100 veces menos potente que la IL-18 humana madura recombinante. La potencia se midió como la concentración del artículo de prueba que indujo a tener la máxima producción de SEAP (EC50-SEAP).

Como se muestra en la Figura 3, examinamos el impacto de un propéptido en el enmascaramiento de la actividad biológica de la IL-18AV en el contexto de variantes de fusión con Fc que incorporan IL-18AV en el C-terminal del Fc con (panel A, FUSE-442; Fc-EKpp-IL-18AV) o sin (panel B, FUSE-505; Fc-EK-IL-18AV) el propéptido. Para la fusión en la que se eliminó el propéptido, el sitio de escisión por EK que reemplazó el sitio de caspasa 1 se movió a una posición directamente entre el dominio CH2 del botón y la IL-18AV madura sin la adición de un enlazador flexible. Mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18AV como lectura,

expusimos estas células a una titulación de FUSE-442 o FUSE-505 con o sin tratamiento con EK. La actividad biológica, medida como la EC50-SEAP, de FUSE-442 y FUSE-505 se atenuó en comparación con la IL-18AV recombinante humana en órdenes de ~ 150 veces y $\sim 15,000$ veces, respectivamente (panel C) de manera que la incorporación del propéptido contribuyó a ~ 100 veces una atenuación adicional en comparación con la fusión con Fc sola. El tratamiento con EK, diseñado para escindir el fragmento de IL-18AV de FUSE-505 y FUSE-442, condujo a la restauración de la actividad biológica. En el caso de FUSE-442, el tratamiento con EK dio como resultado una actividad biológica que no fue sustancialmente diferente de la IL-18AV humana madura recombinante. Sin embargo, para FUSE-505, aunque la actividad biológica se restauró después del tratamiento con EK, la potencia se mantuvo reducida en ~ 30 veces en comparación con la IL-18AV humana madura recombinante. La EC50-SEAP para cada compuesto se muestra en el panel D. Dado que tanto FUSE-505 como FUSE-442 albergan la misma IL-18AV, la diferencia en la actividad después del desenmascaramiento con EK no pudo explicarse por ninguna diferencia en la variante de IL-18AV. Más bien, observamos que la EK fue mucho menos eficiente en la liberación de la IL-18AV de FUSE-505 ($<10\%$ de eficiencia de escisión) que de FUSE-442 ($>95\%$ de eficiencia de escisión). Por lo tanto, la reducción de la actividad biológica observada a partir de la escisión por EK de FUSE-505 frente a la escisión por EK de FUSE-442 fue el resultado de la liberación de menos IL-18AV por la primera en comparación con la segunda. Planteamos la hipótesis de que la ausencia de un enlazador flexible entre el dominio CH3 del botón y la IL-18AV en FUSE-505 dio como resultado un sitio de escisión por EK básicamente inaccesible. Por el contrario, el propéptido incorporado en FUSE-442 permitió un acceso suficiente de la EK a su sitio de escisión para la liberación eficiente de IL-18AV. Los datos indican firmemente que en el contexto de una proteína de fusión con Fc de IL-18AV, el propéptido no es necesario, pero contribuye al enmascaramiento de la actividad biológica de la IL-18AV. En ausencia del propéptido, el enmascaramiento es probablemente la consecuencia de un impedimento estérico mediado por la proteína fusionada al N-terminal de IL-18AV.

Como se muestra en la Figura 4, como en la Figura 3 con IL-18AV, examinamos el impacto de un propéptido en el enmascaramiento de la actividad biológica de la IL-18mut2AV en el contexto de variantes de fusiones con Fc que incorporan IL-18AVmut2 en el C-terminal del Fc con (panel A de la Figura 4, FUSE-424; Fc-EKpp-IL-18mut2AV) o sin (panel B, FUSE-441; Fc-EK-IL-18mut2AV) el propéptido. La actividad biológica de FUSE-441 y FUSE-424 se atenuó mucho en comparación con la IL-18 humana recombinante en órdenes de $>100,000$ veces (panel C). El

tratamiento con EK condujo a la restauración de la actividad biológica. En el caso de FUSE-424, el tratamiento con EK dio como resultado una actividad biológica que no fue sustancialmente diferente de la IL-18 humana madura recombinante. Para FUSE-441, sin embargo, aunque la gran mayoría de la actividad biológica se restauró después del tratamiento con EK, la potencia se mantuvo reducida en ~10 veces en comparación con la IL-18 humana madura recombinante. La EC50-SEAP para cada compuesto se muestra en el panel D. Dado que tanto FUSE-441 como FUSE-442 albergan la misma IL-18mut2AV, la diferencia en la actividad después del desenmascaramiento con EK no pudo explicarse por ninguna diferencia en la variante de IL-18. Más bien, observamos que la EK fue mucho menos eficiente en la liberación de la IL-18mut2AV de FUSE-441 (<20 % de eficiencia de escisión) que de FUSE-424 (>95 % de eficiencia de escisión). Por lo tanto, la reducción de la actividad biológica observada a partir de la escisión por EK de FUSE-441 frente a la escisión por EK de FUSE-424 probablemente fue el resultado de la liberación de menos IL-18mut2AV por la primera en comparación con la segunda. Planteamos la hipótesis de que la ausencia de un enlazador flexible entre el dominio CH3 del botón y la IL-18mut2AV en FUSE-441 dio como resultado un sitio de escisión por EK básicamente inaccesible. Por ejemplo, un enlazador flexible puede ser el propéptido; o el propéptido se comporta como un enlazador flexible. Por el contrario, el propéptido incorporado en FUSE-424 permitió un acceso suficiente de la EK a su sitio de escisión para la liberación eficiente de IL-18mut2AV. Los datos indican firmemente que en el contexto de una proteína de fusión con Fc de IL-18mut2AV, el propéptido no es necesario para enmascarar la actividad biológica de la IL-18mut2AV, sino que más bien es la consecuencia de un impedimento estérico mediado por la proteína fusionada al N-terminal de IL-18mut2AV. Como tal, planteamos la hipótesis de que cualquier proteína N-terminal de tamaño suficiente (por ejemplo, aproximadamente 4 kDa o más grande, por ejemplo, el propéptido es de aproximadamente 4 kDa, Fc es de aproximadamente 28 kDa como un monómero, la HSA es de aproximadamente 66 kDa, VHH es de aproximadamente 14 kDa) sería capaz de enmascarar la actividad biológica de la IL-18mut2AV; y que un sitio de escisión por EK que contiene un enlazador de tamaño suficiente (por ejemplo, 25 aminoácidos o más grande) para permitir el acceso a la EK, cuando se incorpora entre el Fc u otra máscara de proteína N-terminal y la IL-18mut2AV, sustituiría al propéptido que contiene EK. Además, si dicha proteína de enmascaramiento N-terminal o fragmento de esta se modificara genéticamente o se transportara naturalmente a través del retículo endoplasmático (ER), esto daría como resultado rendimientos de

expresión a partir de la transfección transitoria de células de mamíferos tales como Expi-CHO aceptables para el desarrollo terapéutico.

Como se muestra en la Figura 5, examinamos el impacto de fusionar la fusión propéptido-IL-18AV con el extremo C terminal de IgG1 de tipo salvaje (FUSE-507, panel A) e IgG4 de tipo salvaje (FUSE-509, panel B). En ambos formatos, una molécula de la fusión propéptido-IL-18AV se enlaza a cada Fc-dominio CH3, lo que da como resultado dos moléculas de la fusión de propéptido-IL-18AV por homodímero de IgG1 o IgG4. Como se describió anteriormente, se insertó un sitio de escisión específico para EK entre el propéptido y la secuencia de IL-18 madura en la ubicación del sitio de caspasa-I endógeno. Para evaluar la actividad biológica de las proteínas de fusión Fc-pro-IL-18 antes y después del tratamiento con EK, se usó el sistema de indicador de células HEK-Blue-IL-18. Mediante el uso estos sistemas como lectura, expusimos las células HEK-Blue-IL-18 a una titulación de FUSE-507 (IgG1Fc-EKpp-IL-18AV) o FUSE-509 (IgG4Fc-EKpp-IL-18AV) con o sin tratamiento con EK. La actividad biológica, medida como la EC50-SEAP, de FUSE-507 y FUSE-509 se atenuó mucho en comparación con la IL-18 recombinante humana en órdenes de >10,000 veces (panel C). El tratamiento con EK, diseñado para separar el fragmento de IL-18AV de FUSE-507 y FUSE-509, condujo a una restauración de la actividad biológica que fue aproximadamente 2 veces mayor que la hrIL-18. Esta diferencia probablemente fue el resultado de la liberación de dos moléculas de IL-18AV por fusión con IgG1 o IgG4, lo que dio como resultado una relación molar de aproximadamente 2:1 de IL-18AV a hrIL-18 cuando las proteínas de fusión con IgG1 o IgG4 se escindieron completamente por EK. La EC50-SEAP para cada compuesto se muestra en el panel D. También generamos versiones de FUSE-507 y FUSE-509 sin el propéptido; IgG1Fc-EK-IL-18AV e IgG4Fc-EK-IL-18AV, respectivamente. Estas no se expresaron bien, probablemente debido a la propensión de la IL-18 a formar homodímeros y a la ausencia de un enlazador flexible entre el dominio CH3 de IgG1 o IgG4 y la IL-18AV madura (datos no mostrados). Los datos indican que en el contexto de una fusión de propéptido-IL-182AV, es posible obtener tanto una expresión que supere los 135 mg/l como un enmascaramiento/atenuación de la actividad biológica de la IL-18AV tan alta o mayor que 100,000 veces (comparar la Figura 5 con la Figura 1 y 3) si IL-18AV se fusiona al extremo C terminal de IgG1 o IgG4 de tipo salvaje (dos moléculas de IL-18AV) o a un botón de IgG1 en el heterodímero ojal (una molécula de IL-18AV). Los formatos que utilizan IgG1 o IgG4 de tipo salvaje indican la posibilidad de una fusión lista para usar directa de fusiones propéptido-IL-18, sus variantes y

fragmentos de estas a una serie de anticuerpos monoclonales, incluidos los comercializados tales como Avelumab (anti-PDL1), Cetuximab (anti-EGFR), Trastuzumab (anti-HER2/neu), etc.

Como se muestra en la Figura 6, para abordar la universalidad del enmascaramiento de la IL-18 y sus variantes por un polipéptido fusionado al extremo N-terminal de la forma madura de la IL-18, examinamos la capacidad de una proteína N-terminal (máscara) distinta del dominio Fc de IgG para atenuar la actividad biológica de la IL-18-AV con o sin el propéptido. El extremo N terminal de IL-18AV con (panel A, FUSE-501) o sin (panel B, FUSE-503) el propéptido se fusionó al extremo C terminal de la albúmina sérica humana (HSA). Para la fusión en la que se eliminó el propéptido, el sitio de escisión por EK que reemplazó el sitio de caspasa 1 se movió a una posición directamente entre el extremo C-terminal de la HSA y la IL-18AV madura sin la adición de un enlazador flexible. Mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18 como lectura, expusimos estas células a una titulación de FUSE-501 (HSA-EKpp-IL-18AV) o FUSE-503 (HSA-EK-IL-18AV) con o sin tratamiento con EK. La actividad biológica, medida como la EC50-SEAP, de FUSE-501 (panel C) se atenuó mucho en comparación con la IL-18 recombinante humana en el orden de ~35,000 veces. FUSE-503 (panel D), que no contiene el propéptido, también se atenuó en el orden de ~3,500 veces. El tratamiento con EK, diseñado para escindir el fragmento de IL-18AV de FUSE-501 y FUSE-503, condujo a la restauración de la actividad biológica. En el caso de FUSE-501, el tratamiento con EK dio como resultado una actividad biológica que no fue sustancialmente diferente de la IL-18 humana madura recombinante. Sin embargo, para FUSE-503, aunque la actividad biológica se aumentó con el tratamiento con EK, se mantuvo ~40 veces más débil que la IL-18 recombinante humana. La EC50-SEAP para cada compuesto se muestra en el panel E. Dado que tanto FUSE-501 como FUSE-503 albergan la misma IL-18AV, la diferencia en la actividad después del desenmascaramiento con EK no pudo explicarse por ninguna diferencia en la variante de IL-18. Más bien, observamos que la EK fue mucho menos eficiente en la liberación de la IL-18AV de FUSE-503 (<20 % de eficiencia de escisión) que de FUSE-501 (>95 % de eficiencia de escisión). Por lo tanto, la reducción de la actividad biológica observada a partir de la escisión por EK de FUSE-503 frente a la escisión por EK de FUSE-501 fue el resultado de la liberación de menos IL-18AV por la primera en comparación con la segunda. Planteamos la hipótesis de que la ausencia de un enlazador flexible entre el extremo C-terminal de la HSA y la IL-18AV en FUSE-503 dio como resultado un sitio de escisión por EK básicamente inaccesible. Por el contrario, el propéptido incorporado en FUSE-501 permitió un acceso suficiente de la EK a su sitio de escisión para la liberación eficiente de IL-

18AV. Tomado junto con los datos obtenidos a partir de las fusiones con Fc, los resultados indican firmemente que en el contexto de una proteína de fusión HSA-IL-18AV, el propéptido no es necesario para el enmascaramiento de la actividad biológica de IL-18AV, pero puede contribuir a una mayor atenuación cuando está presente en las proteínas de fusión HSA-IL-18. Tanto para FUSE-501 como para FUSE-503, el enmascaramiento parece ser la consecuencia de un impedimento estérico mediado por la proteína fusionada al N-terminal de IL-18AV. Como tal, estos datos proporcionan un respaldo adicional de que cualquier proteína N-terminal de tamaño suficiente sería capaz de enmascarar la actividad biológica de la IL-18AV y que un sitio de escisión por EK que contiene un enlazador de tamaño suficiente para permitir el acceso a la EK, cuando se incorpora entre el Fc, HSA u otra máscara de proteína N-terminal e IL-18AV, sustituiría al propéptido que contiene EK. Además, si dicha proteína de enmascaramiento N-terminal o fragmento de esta se modificara genéticamente o se transportara naturalmente a través del retículo endoplasmático (ER), esto daría como resultado rendimientos de expresión a partir de la transfección transitoria de células de mamíferos tales como Expi-CHO aceptables para el desarrollo terapéutico.

Como se muestra en la Figura 7, para abordar la universalidad del enmascaramiento de la IL-18 y sus variantes mediante un polipéptido fusionado al extremo N-terminal de la forma madura de la IL-18, examinamos la capacidad de una proteína N-terminal (máscara) distinta del dominio Fc de IgG para atenuar la actividad biológica de la IL-18-mut2AV con o sin el propéptido. El extremo N-terminal de la IL-18mut2AV con (panel A, FUSE-502) o sin (panel B, FUSE-504) el propéptido se fusionó al extremo C-terminal de la albúmina sérica humana (HSA). Para la fusión en la que se eliminó el propéptido, el sitio de escisión por EK que reemplazó el sitio de caspasa 1 se movió a una posición directamente entre el extremo C-terminal de la HSA y la IL-18AV madura sin la adición de un enlazador flexible. Mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18 como lectura, expusimos estas células a una titulación de FUSE-502 (HSA-EKpp-IL-18mu2AV) o FUSE-504 (HSA-EK-IL-18mut2AV) con o sin tratamiento con EK. La actividad biológica, medida como la EC50-SEAP, de FUSE-502 (panel C) y FUSE-504 (panel D) se atenuó mucho en comparación con la IL-18 recombinante humana en órdenes de al menos ~30,000 veces y ~50,000 veces, respectivamente. El tratamiento con EK, diseñado para escindir el fragmento IL-18mut2AV de FUSE-504 y FUSE-502, condujo a la restauración de la actividad biológica. En el caso de FUSE-502, el tratamiento con EK dio como resultado una actividad biológica que no fue sustancialmente diferente de la IL-18 humana madura recombinante (panel C). Para FUSE-504,

aunque la gran mayoría de la actividad biológica se restauró después del tratamiento con EK, la potencia se mantuvo reducida en ~3 veces en comparación con la IL-18 humana madura recombinante (panel D). La EC50-SEAP para cada compuesto se muestra en el panel E. Dado que tanto FUSE-504 como FUSE-502 albergan la misma IL-18mut2AV, la diferencia en la actividad después del desenmascaramiento con EK no pudo explicarse por ninguna diferencia en la variante de IL-18. Más bien, observamos que la EK fue mucho menos eficiente en la liberación de la IL-18mut2AV de FUSE-504 (<20 % de eficiencia de escisión) que de FUSE-502 (>95 % de eficiencia de escisión). Por lo tanto, la reducción de la actividad biológica observada a partir de la escisión por EK de FUSE-504 frente a la escisión por EK de FUSE-502 fue el resultado de menos IL-18mut2AV liberada por la primera en comparación con la segunda. Planteamos la hipótesis de que la ausencia de un enlazador flexible entre el extremo C-terminal de la HAS y la IL-18mut2AV en FUSE-504 dio como resultado un sitio de escisión por EK básicamente inaccesible. Por el contrario, el propéptido incorporado en FUSE-502 permitió un acceso suficiente de la EK a su sitio de escisión para la liberación eficiente de IL-18mut2AV. Tomado junto con los datos obtenidos a partir de las fusiones con Fc, los resultados indican firmemente que en el contexto de una proteína de fusión HSA-IL-18mut2AV, el propéptido no es necesario para enmascarar la actividad biológica de la IL-18mut2AV, sino que más bien es la consecuencia de un impedimento estérico mediado por la proteína fusionada al N-terminal de IL-18mut2AV. Como tal, estos datos proporcionan un respaldo adicional de que cualquier proteína N-terminal de tamaño suficiente sería capaz de enmascarar la actividad biológica de la IL-18mut2AV y que un sitio de escisión por EK que contiene un enlazador de tamaño suficiente para permitir el acceso a la EK, cuando se incorpora entre el Fc, HAS u otra máscara de proteína N-terminal y IL-18mut2AV, sustituiría al propéptido que contiene EK. Además, si dicha proteína de enmascaramiento N-terminal o fragmento de esta se modificara genéticamente o se transportara naturalmente a través del retículo endoplasmático (ER), esto daría como resultado rendimientos de expresión a partir de la transfección transitoria de células de mamíferos tales como Expi-CHO aceptables para el desarrollo terapéutico.

Como se muestra en la Figura 8, examinamos el impacto del propéptido en la actividad biológica de una sola IL-18AV fusionada al extremo N-terminal de Fc de IgG1. Los paneles A y B son ilustraciones de ejemplo de IL-18AV fusionada en el botón de un dominio IgG1-Fc de botón en ojal con el propéptido (FUSE-499; Fc-pp-IL-18AV; panel A) o sin el propéptido (FUSE-500; Fc-IL-18AV; panel B). En este caso, utilizamos un propéptido de tipo salvaje en el que todos los

residuos de cisteína se sustituyeron por valina, pero se mantuvo el sitio de caspasa 1. Para permitir la translocación de ambos constructos al retículo endoplasmático (ER) de las células de mamíferos y, por lo tanto, la expresión/secreción, el péptido señal de la cadena Ig kappa (líder IgK) se codificó aguas arriba del propéptido de FUSE-499 o la IL-18AV de FUSE-500. Mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18 como lectura, examinamos la capacidad de nuestro propéptido C →V (AV) para enmascarar la IL-18AV (FUSE-499) y la capacidad de la caspasa 1 para desenmascarar/restaurar la actividad biológica. La actividad biológica, medida como la EC50-SEAP, de FUSE499 se atenuó mucho en comparación con la IL-18 recombinante humana en el orden de >50,000 veces (panel C). Por el contrario, en ausencia del propéptido en FUSE-500, no hubo reducción en la actividad biológica en comparación con la IL-18 humana recombinante, lo que indica que en ausencia de un propéptido (u otro polipéptido) unido al extremo N-terminal de la IL-18 madura, la proteína de fusión IL-18-Fc es completamente funcional. Cabe destacar que el desenmascaramiento de FUSE-499 con la caspasa 1 dio como resultado la restauración de la actividad biológica que no fue notablemente diferente de la IL-18 recombinante humana. El tratamiento con FUSE-500, que no contenía un dominio de enmascaramiento ni un sitio de escisión por caspasa 1, con caspasa 1, sirvió como control negativo y, de hecho, no tuvo ningún efecto en la actividad biológica. Estos datos indican que, en la configuración por la cual el IL-18AV se enlaza al extremo N-terminal de una IgG, el propéptido es necesario para la atenuación. Tomado junto con nuestros datos anteriores de que un dominio CH3 o HSA atenuaron la actividad biológica de la IL-18AV e IL-18mut2AV cuando se fusionaron al extremo N-terminal de cada variante de IL-18 sin la presencia de un propéptido, planteamos la hipótesis de que cualquier polipéptido de tamaño suficiente fusionado al N-terminal de la IL-18 madura y/o sus variantes y fragmentos de esta sería capaz de enmascarar la actividad biológica de la IL-18. Si bien el polipéptido más pequeño evaluado fue el propéptido (~6 kDa), los polipéptidos tan pequeños como 2 kDa también serían de tamaño suficiente. En diversas modalidades, el polipéptido o proteína cortos es de aproximadamente 2 kDa o no mayor de 250 kDa. Además, el propéptido en FUSE-499 no se transporta naturalmente a través del ER, sino que se modificó genéticamente para hacerlo mediante la adición de una secuencia líder IgK aguas arriba a él. Esto indica que se esperaría que cualquier polipéptido de tamaño suficiente fusionado al extremo N-terminal de la IL-18 madura y/o sus variantes y fragmentos de esta atenúe la actividad biológica de la IL-18. Es decir, el polipéptido N-terminal podría translocarse naturalmente al retículo endoplasmático (ER) o podría modificarse genéticamente para hacerlo. En ambos casos, el

transporte a través del RE es importante para obtener rendimientos de expresión a partir de la transfección transitoria de células de mamíferos tales como Expi-CHO aceptables para el desarrollo terapéutico.

Como se muestra en las Figuras 9A-9I, examinamos si las proteasas distintas de la EK de prueba de concepto podrían usarse para desenmascarar/activar la pro-IL-18. Como tal, elegimos (a) la metaloproteinasa de matriz (MMP), MMP2, que se informa que se sobreexpresa preferentemente en el microambiente tumoral y (b) la granzima B, que es liberada por linfocitos citotóxicos que incluyen células NK y linfocitos T CD8⁺ y, por lo tanto, pueden acumularse en los tumores inflamados. Para la MMP2, reemplazamos el sitio de escisión por EK dentro del propéptido (pp) de FUSE-442 (Fc-EKpp-IL-18AV) con (a) la secuencia de escisión por MMP2/9 (GPLGVR (SEQ ID NO:89)) para generar FUSE-486 (Fc-MMP2pp-IL-18AV) y (b) la secuencia de escisión por MMP2/9 (VHMP LGFLGP (SEQ ID NO:90)) para generar FUSE-487 (Fc-MMP2/9pp-IL-18AV). (Desnoyers y otros, *Sci Transl Med.* 16 de octubre de 2013;5(207):207ra144.) En cada caso, la MMP a la izquierda de la barra inclinada escinde preferentemente la secuencia peptídica antes mencionada. Para la granzima B, sustituimos el sitio de escisión por EK dentro del propéptido (pp) tanto de FUSE-442 (Fc-EKpp-IL-18AV) como de FUSE-424 (Fc-EKpp-IL-18mut2AV) con un sitio de escisión prototípico para la granzima B (IEQD (SEQ ID NO:88)); por lo tanto, se generan FUSE-485 (Fc-GzmBpp-IL-18AV) y FUSE-462 (Fc-GzmBpp-IL-18mut2AV). FUSE-486, FUSE-487, FUSE-485 y FUSE-462 se ilustran en las Figuras 9A y 9D. Mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18 como una lectura, expusimos estas células a una titulación de (a) FUSE-486 o FUSE-487 (9B) con o sin tratamiento con MMP2 humana recombinante o (b) FUSE-485 o FUSE-462 con o sin granzima B humana recombinante (FUSE-485 y FUSE-462) (ver la Figura 9D). La actividad biológica, medida como la EC₅₀-SEAP, de las fusiones de profármaco con MMP, FUSE486 y FUSE487, se atenuó en gran medida en órdenes de hasta aproximadamente 5,000 veces en comparación con la rhIL8. Después del tratamiento de FUSE-486 con MMP2, la actividad biológica del fragmento de IL-18AV desenmascarado se restauró a dentro de 3 veces la de la rhIL-18. A continuación, añadimos un sitio de escisión por granzima B inmediatamente C-terminal al sitio de MMP en FUSE486 para crear FUSE587 (triángulo negro). Como se observa en la Figura 9C, FUSE587 se atenuó aproximadamente 3,000 veces con relación a la IL-18 humana recombinante.

Curiosamente, observamos que la escisión de FUSE587 con MMP2 liberó una variante de IL-18AV que aún estaba aproximadamente 100 veces atenuada con relación a la IL-18 recombinante.

Por el contrario, la escisión con granzima B liberó una variante de IL-18AV con actividad similar a la IL-18 recombinante. La escisión con granzima B da como resultado la liberación de IL-18AV madura sin ningún residuo N-terminal que constituya un saliente, mientras que permanecen salientes de polipéptidos N-terminal de 11 y 15 aminoácidos después de la escisión de FUSE486 y FUSE587, respectivamente, con MMP2. Especulamos que estos salientes podrían estar atenuando la actividad de la IL-18AV, aunque en menor grado que la variante de propéptido de tamaño completo. Este fenómeno se investigó adicionalmente en la Figura 11 y la Figura 13.

FUSE-485 y FUSE-462 también se atenuaron mucho en comparación con la IL-18 humana recombinante en órdenes de $>15,000$ veces (9E y 9F). El tratamiento con granzima B humana recombinante (rhGb), diseñado para escindir el fragmento de IL-18AV y el fragmento de IL-18mut2AV de FUSE-485 y FUSE-462, respectivamente, condujo a la restauración de la actividad biológica. En ambos casos, las variantes de IL-18 enmascaradas mostraron una atenuación casi idéntica y la actividad biológica restaurada fue aproximadamente 2 veces más débil que la de la IL-18 madura humana recombinante. Además, no observamos una diferencia apreciable entre la actividad de la IL-18AV desenmascarada y la IL-18mut2AV.

Las tablas de resumen de las potencias (EC50-SEAP) para cada uno de los artículos de prueba se muestran más abajo en las Figuras 9A-9B y en la Figura 9F.

A continuación, examinamos si nuestro hallazgo podría formar la base de una plataforma de IL-18 enmascarada lista para usar para dirigir variantes de pro-IL-18 a proteínas de la superficie celular, lo que incluye, pero no se limita a, antígenos asociados a tumor (TAA). Como tal, utilizamos cetuximab como nuestra proteína dirigida contra TAA de prueba de concepto para la fusión de pro-IL-18. El cetuximab es un anticuerpo monoclonal dirigido al EGFR que se usa comercialmente para el tratamiento de múltiples indicaciones de cáncer, lo que incluye el cáncer colorrectal y de cabeza y cuello. En primer lugar, fusionamos una pp-IL-18AV escindible por granzima B en el extremo C-terminal del dominio Fc de cetuximab. Encontramos que la fusión de pp-Gb-IL-18AV en el dominio CH3 del cetuximab, que forma un homodímero natural, se expresó deficientemente. Esto se debió presuntamente a la presencia de dos Fab, porque un formato de IgG1 de botón en ojal en el que ppGb-IL-18AV se fusionó al botón (u ojal) del extremo C-terminal y el Fab específico de EGR se fusionó al botón (u ojal) N-terminal se expresó bien. FUSE-517 (Cetuximab_KiH_ppGb-IL-18-AV), como se ilustra en el panel G, consiste en el Fab de cetuximab fusionado al extremo N-terminal del botón-Fc y ppGb-IL-18AV fusionada al extremo C-terminal del botón-Fc. Mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18 como lectura, expusimos estas células a

una titulación de FUSE-517 (9H) con o sin tratamiento con rhGb. Con relación a la rhIL-18, FUSE-517 se atenuó mucho en el orden de $>250,000$ veces. El tratamiento de FUSE-517 con rhGb, diseñada para escindir IL-18AV, condujo a la restauración de la actividad biológica dentro de 2 veces la de la rhIL-18.

La Figura 9I son tablas de resumen de potencias (EC50-SEAP) relacionadas con los datos mostrados en la Figura 9H. En general, los datos indican firmemente que tanto la MMP2 como la granzima B son capaces de desenmascarar/activar la IL-18AV (e IL-18mut2AV con granzima B) en el contexto de una máscara de pp fusionada entre un dominio CH3 de IgG y el fragmento de IL-18AV madura. Dada nuestra capacidad de usar con éxito otros polipéptidos que se translocan a través del RE como máscaras cuando se fusionan al extremo N-terminal de múltiples variantes de IL-18, nuestra observación sugiere firmemente que las proteínas de fusión enmascaradas de IL-18, sus variantes o fragmentos de estas, pueden modificarse genéticamente para activarse selectivamente por las proteasas encontradas en los tumores/los tumores inflamados, lo que incluyen las MMP y las granzimas. Como se muestra en la Figura 10, examinamos la susceptibilidad de variantes de IL-18 seleccionadas a la atenuación de la actividad biológica por su antagonista natural, la IL-18 BP. El panel A de la Figura 10 es una ilustración de las proteínas de fusión de IL-18 examinadas. Es decir, FUSE-442 (Fc-EKpp-IL-18AV) y FUSE-424 (Fc-EKpp-IL-18mut2AV). Ambas variantes contienen las mismas sustituciones de cisteína a valina, sin embargo, FUSE-424 alberga una IL-18AV madura (denominada IL-18mut2AV) aguas abajo del polipéptido (pp) que incluye las siguientes mutaciones: M51K, K53G, M60L y M113V. Estos cuatro residuos dentro del fragmento de 18 kDa de la IL-18 madura se describieron previamente como importantes para la unión/enmascaramiento de la IL-18 de tipo salvaje. Por lo tanto, planteamos la hipótesis de que la sustitución de estos residuos reduciría la unión de IL-18 BP de manera que la IL-18AVmut2 mantendría la actividad biológica en presencia de la IL-18BP, que a menudo está sobrerrepresentada con relación a la IL-18 en el microambiente tumoral (TME). Como en ejemplos anteriores, se usó HEK Blue IL-18 para evaluar la actividad biológica mediante SEAP impulsada por MYD88 y la potencia informada como EC50-SEAP. FUSE-442 (Fc-EKpp-IL-18AV) y FUSE-424 (Fc-EKpp-IL-18mut2AV) se trataron con EK para liberar la IL-18AV madura o IL-18mut2AV, respectivamente. Cada producto de escisión se tituló después de 1 pg/ml a 1 µg/ml en medio solo o medio que contenía 1.25 µg/ml de IL-18-BP recombinante humana (hrIL-18-BP). La IL-18 recombinante humana (hrIL-18) se usó como la molécula de referencia para la inhibición de tipo salvaje de la actividad indicadora de HEK Blue IL-18 mediada por rhIL-18BP. Los paneles B

(rhIL-18), D (FUSE-442) y F (FUSE-424) son gráficos x-y no lineales de la liberación de SEAP (actividad indicadora de IL-18R) en el eje y frente a la concentración del artículo de prueba en el eje x, en presencia o ausencia de IL-18BP. Se muestra un resumen de las potencias biológicas (EC50-SEAP) relevantes para cada gráfico como paneles C, E y G (debajo de cada gráfico x-y). Como está bien documentado, observamos una fuerte atenuación de la rhIL-18 por parte de la rhIL-18BP en el orden de al menos 300-1,000 veces. Para la IL-18AV liberada de FUSE442, observamos una atenuación de la actividad biológica de aproximadamente 100 a 150 veces (es decir, ~3-6 veces menos que la rhIL-18), lo que sugiere que la afinidad aparente de IL-18AV por IL-18BP es más débil que la de rhIL-18 por IL-18BP. Cabe destacar que el producto de escisión de FUSE424, IL-18mut2AV, pareció resistente a la atenuación biológica por la rhIL-18BP. Como se observa en el panel F, no observamos ninguna diferencia apreciable en la actividad biológica entre la IL-18mut2AV liberada de FUSE424 y la misma molécula expuesta a rhIL-18BP. Estos datos sugieren firmemente que IL-18mut2AV se une con una afinidad aparente mucho más débil a rhIL-18BP en comparación con IL-18AV o rhIL-18. Como tal, una versión enmascarada de IL-18mut2AV diseñada para ser liberada por proteasas presentes en el TME que incluyen, pero no se limitan a, MMP2, 9 y 14 y/o proteasas liberadas en tumores inflamados que incluyen, pero no se limitan a, granzimas A, B y M, puede predecirse que funciona en presencia de IL-18BP para promover la actividad antitumoral a través de múltiples vías que incluyen, pero no se limitan a, la actividad Th1 y Tc1 mediada por IFN γ .

Ejemplo 2

Como se muestra en la Figura 11, examinamos el impacto del tamaño de los polipéptidos fusionados al extremo N-terminal de la IL-18 madura en la actividad biológica de una sola IL-18AV fusionada al extremo N-terminal del Fc de IgG1. Los paneles A son ilustraciones de ejemplo de IL-18AV fusionada en el botón de un dominio IgG1-Fc de botón en ojal con polipéptidos de diferente tamaño que varían de una variante de propéptido (FUSE-499; descrita en la Figura 18) a 35 aminoácidos (FUSE756) a 15 aminoácidos (FUSE757 y FUSE758). Para permitir la translocación de todos los constructos al retículo endoplasmático (ER) de células de mamíferos y, por lo tanto, la expresión/secreción, el péptido señal de la cadena Ig kappa (líder IgK) se codificó aguas arriba de los polipéptidos (y escindió la señal peptidasa en el ER). Los polipéptidos de FUSE756 y FUSE757 se componen de una serie de residuos de glicina y serina mientras que el de FUSE758 es la secuencia del saliente generado por la escisión mediada por MMP2 del sitio de escisión por MMP, KPLGLQARVVGGGG (SEQ ID NO:252). En estos tres casos, el extremo C-

terminal de los polipéptidos N-terminales también incorporó el sitio para granzima B, IEQD (SEQ ID NO:88). Mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18 como una lectura, examinamos la capacidad de los polipéptidos de diferentes tamaños para atenuar/enmascarar la IL-18AV-Fc (FUSE500; cuadrados cerrados) o la rhIL-18 (tramas cruzadas negras “X”). Todos los polipéptidos fusionados al extremo N-terminal de la IL-18AV madura redujeron la actividad biológica, medida como EC50-SEAP, en al menos 100 veces. FUSE499 (triángulos cerrados) fue la más atenuada (>10,000 veces). FUSE757 (diamantes cerrados) y 758 (triángulo inverso abierto), que incluyeron ambas polipéptidos de 11 aminoácidos fusionados al extremo N-terminal de la IL-18AV madura, fueron aproximadamente 250 veces menos activas biológicamente con relación a FUSE500 o rhIL-18. FUSE756 (triángulos abiertos), que contenía un polipéptido de 31 aminoácidos fusionado al extremo N-terminal de la IL-18AV madura fue aproximadamente 1,000 veces menos activa biológicamente con relación a FUSE500 o rhIL-18. Por lo tanto, todos los polipéptidos evaluados y proteínas más grandes que incluyen HSA y fragmentos de IgG de ejemplos anteriores, fusionados al extremo N-terminal de la IL-18AV madura, independientemente del tamaño o constitución de aminoácidos, atenuaron la actividad biológica de la IL-18 madura. El grado de atenuación parece correlacionarse positivamente con el tamaño del polipéptido/proteína fusionado al extremo N-terminal de la IL-18.

Ejemplo 3

Técnicas y procedimientos

Ensayo de activación de células HEK-Blue-IL-18 con proteínas FUSE o IL-18

Las células HEK-BlueTM-IL-18 de Invivogen se mantuvieron en medio de cultivo (medio DMEM con 4.5 g/l de glucosa, 2 mM de L-glutamina, suero fetal bovino inactivado por calor al 10 % (v/v), 100 U/ml de penicilina, 100 µg/ml de estreptomycin, 100 µg/ml de Normocin y 1× de reactivo de selección HEK-Blue). Las células HEK-BlueTM IL-18 se modifican genéticamente a partir de la línea celular de riñón embrionario humano 293 (HEK293) para expresar de manera estable genes que codifican el receptor de IL-18 (IL-18R) y la proteína accesoria del receptor de IL-18 (IL-18RAP) y expresan un gen indicador de fosfatasa alcalina embrionaria secretada (SEAP) inducible por NF-Kb/AP-1, por lo tanto resultan útiles para la detección de la IL-18 bioactiva mediante el monitoreo de la activación de las vías NF-Kb y AP-1 a través de la cuantificación en el sobrenadante del nivel de SEAP (que se produce tras la activación de NF-Kb) con una solución como la solución QUANTI-BLUETM. Además, las respuestas al TNF- α y a la IL-1 β humanas se

han bloqueado en las células HEK-Blue™ IL-18, por lo que las células HEK-Blue™ IL-18 responden específicamente a la IL-18.

El día del montaje del experimento, las células HEK-Blue-IL-18 se enjuagaron suavemente dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) precalentada y después se desprendieron en PBS al golpetear el matraz. Las células HEK-Blue-IL-18 desprendidas se resuspendieron en medio de prueba precalentado (DMEM con 4.5 g/l de glucosa, 2 mM de L-glutamina, FBS inactivado por calor al 10 % (v/v), 100 U/ml de penicilina y 100 µg/ml de estreptomicina) a la densidad de 5×10^5 células por ml. Para sembrar las células (50,000 células por pocillo), se añadieron 100 µl de células HEK-Blue-IL-18 resuspendidas a pocillos designados en una placa de 96 pocillos.

Para la preparación de proteínas, las proteínas FUSE se diluyeron en medio de prueba de 500,000 pg/ml a 6.4 pg/ml ($2 \times$ de concentración final) mediante dilución en serie de 5 veces. La IL-18 también se diluyó en medio de prueba de 800 pg/ml a 1.28 pg/ml ($2 \times$ de concentración final) mediante dilución en serie de 5 veces. Para tratar las células HEK-Blue-IL-18, se añadieron 100 µl de proteínas FUSE o IL-18 preparadas a los pocillos designados con 50,000 células en la placa de 96 pocillos, y después las proteínas se mezclaron suavemente con las células. La placa de 96 pocillos se incubó a continuación a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 24 horas.

Después de 24 horas de activación, las células HEK-Blue-IL-18 liberaron fosfatasa alcalina secretada en el sobrenadante. Se transfirieron 20 µl de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 a una nueva placa de 96 pocillos. Mientras tanto, la solución QUANTI-Blue de Invivogen se preparó mediante la adición de 1 ml de reactivo QB y 1 ml de tampón QB a 98 ml de agua estéril. Se añadieron después 180 µl de solución QUANTI-Blue preparada a la placa de 96 pocillos con 20 µl de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 y se incubaron a 37 °C durante 4 horas. El nivel de fosfatasa alcalina secretada relacionada con la activación de células HEK-Blue-IL-18 se detectó midiendo la DO a 630 nm mediante el uso de un espectrofotómetro.

Ensayo de activación de células HEK-Blue-IL-18 con proteínas FUSE escindidas por enterocinasa (EK)

Las células HEK-Blue-IL-18 de Invivogen se mantuvieron en medio de cultivo. El día del montaje del experimento, las células HEK-Blue-IL-18 se enjuagaron suavemente dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) precalentada y después se desprendieron en PBS al golpetear el matraz. Las células HEK-Blue-IL-18 se resuspendieron en medio de prueba precalentado a la densidad de 5×10^5 células por ml. Para sembrar las células (50,000 células por pocillo), se

añadieron 100 µl de células HEK-Blue-IL-18 resuspendidas a pocillos designados en una placa de 96 pocillos.

Para la escisión de las proteínas FUSE, se mezclaron 4 µg de proteína FUSE con 80 ng de enzima EK y 2 µl de PBS 10× en un tubo. Se añadió agua estéril al tubo para llevar el volumen total de la reacción a 20 µl. El tubo se incubó a continuación a 25 °C durante 40 minutos. Después de la incubación de 40 minutos, las proteínas FUSE escindidas se diluyeron en medio de prueba de 500,000 pg/ml a 6.4 pg/ml (2× de concentración final) mediante una dilución en serie de 5 veces. La IL-18 también se diluyó en medio de prueba de 800 pg/ml a 1.28 pg/ml (2× de concentración final) mediante dilución en serie de 5 veces. Para tratar las células HEK-Blue-IL-18, se añadieron 100 µl de proteínas FUSE escindidas o IL-18 preparadas a los pocillos designados con 50,000 células en la placa de 96 pocillos y después se mezclaron suavemente las células con proteínas. La placa de 96 pocillos se incubó a continuación a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 24 horas.

Después de 24 horas de activación, se transfirieron 20 µl de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 con fosfatasa alcalina secretada a una nueva placa de 96 pocillos. Mientras tanto, se preparó la solución QUANTI-Blue mediante la adición de 1 ml de reactivo QB y 1 ml de tampón QB a 98 ml de agua estéril. Se añadieron después 180 µl de solución QUANTI-Blue preparada a la placa de 96 pocillos con 20 µl de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 y se incubaron a 37 °C durante 4 horas. El nivel de fosfatasa alcalina secretada relacionada con la activación de células HEK-Blue-IL-18 se detectó midiendo la DO a 630 nm mediante el uso de un espectrofotómetro.

Ensayo de activación de células HEK-Blue-IL-18 con proteínas FUSE escindidas por metaloproteínasa de matriz (MMP)

Las células HEK-Blue-IL-18 de Invivogen se mantuvieron en medio de cultivo. El día del montaje del experimento, las células HEK-Blue-IL-18 se enjuagaron suavemente dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) precalentada y después se desprendieron en PBS al golpetear el matraz. Las células HEK-Blue-IL-18 se resuspendieron en medio de prueba precalentado a la densidad de 5×10^5 células por ml. Para sembrar las células (50,000 células por pocillo), se añadieron 100 µl de células HEK-Blue-IL-18 resuspendidas a pocillos designados en una placa de 96 pocillos.

Para la escisión de las proteínas FUSE, se mezcló 1 µg de proteína FUSE con 280 ng de enzima MMP2 o MMP9 y 2.8 µl de tampón de ensayo 10× (500 mM de Tris, 100 mM de CaCl₂, 1,500 mM de NaCl, Brij-35 al 0.5 % (p/v), pH 7.5), en un tubo. Se añadió agua estéril al tubo para llevar

el volumen total de la reacción a 28 μ l. El tubo se incubó a continuación a 37 °C durante 2 horas. Después de 2 horas de incubación, las proteínas FUSE escindidas se diluyeron en medio de prueba de 500,000 pg/ml a 6.4 pg/ml (2 $\times$ de concentración final) mediante una dilución en serie de 5 veces. La IL-18 también se diluyó en medio de prueba de 800 pg/ml a 1.28 pg/ml (2 $\times$ de concentración final) mediante dilución en serie de 5 veces. Para tratar las células HEK-Blue-IL-18, se añadieron 100 μ l de proteínas FUSE escindidas o IL-18 preparadas a los pocillos designados con 50,000 células en la placa de 96 pocillos y después se mezclaron suavemente las células con proteínas. La placa de 96 pocillos se incubó a continuación a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 24 horas.

Después de 24 horas de activación, se transfirieron 20 μ l de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 con fosfatasa alcalina secretada a una nueva placa de 96 pocillos. Mientras tanto, se preparó la solución QUANTI-Blue mediante la adición de 1 ml de reactivo QB y 1 ml de tampón QB a 98 ml de agua estéril. Se añadieron después 180 μ l de solución QUANTI-Blue preparada a la placa de 96 pocillos con 20 μ l de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 y se incubaron a 37 °C durante 4 horas. El nivel de fosfatasa alcalina secretada relacionada con la activación de células HEK-Blue-IL-18 se detectó midiendo la DO a 630 nm mediante el uso de un espectrofotómetro.

Ensayo de activación de células HEK-Blue-IL-18 con proteínas FUSE escindidas por caspasa I

Las células HEK-Blue-IL-18 de Invivogen se mantuvieron en medio de cultivo. El día del montaje del experimento, las células HEK-Blue-IL-18 se enjuagaron suavemente dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) precalentada y después se desprendieron en PBS al golpetear el matraz. Las células HEK-Blue-IL-18 se resuspendieron en medio de prueba precalentado a la densidad de 5×10^5 células por ml. Para sembrar las células (50,000 células por pocillo), se añadieron 100 μ l de células HEK-Blue-IL-18 resuspendidas a pocillos designados en una placa de 96 pocillos.

Para la escisión de las proteínas FUSE, se mezclaron 14 μ g de proteína FUSE con 0.5 unidades de enzima caspasa I y 2.8 μ l de tampón de ensayo 10 $\times$ (500 mM de Hepes, pH 7.2, 500 mM de NaCl, Chaps al 1 %, 100 mM de EDTA, glicerol al 50 % y 100 mM de DTT) en un tubo. Se añadió agua estéril al tubo para llevar el volumen total de la reacción a 28 μ l. El tubo se incubó a continuación a 37 °C durante 2 horas. Después de 2 horas de incubación, las proteínas FUSE escindidas se diluyeron en medio de prueba de 500,000 pg/ml a 6.4 pg/ml (2 $\times$ de concentración final) mediante una dilución en serie de 5 veces. La IL-18 también se diluyó en medio de prueba de 800 pg/ml a

1.28 pg/ml ($2\times$ de concentración final) mediante dilución en serie de 5 veces. Para tratar las células HEK-Blue-IL-18, se añadieron 100 μ l de proteínas FUSE escindidas o IL-18 preparadas a los pocillos designados con 50,000 células en la placa de 96 pocillos y después se mezclaron suavemente las células con proteínas. La placa de 96 pocillos se incubó a continuación a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 24 horas.

Después de 24 horas de activación, se transfirieron 20 μ l de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 con fosfatasa alcalina secretada a una nueva placa de 96 pocillos. Mientras tanto, se preparó la solución QUANTI-Blue mediante la adición de 1 ml de reactivo QB y 1 ml de tampón QB a 98 ml de agua estéril. Se añadieron después 180 μ l de solución QUANTI-Blue preparada a la placa de 96 pocillos con 20 μ l de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 y se incubaron a 37 °C durante 4 horas. El nivel de fosfatasa alcalina secretada relacionada con la activación de células HEK-Blue-IL-18 se detectó midiendo la DO a 630 nm mediante el uso de un espectrofotómetro.

Ensayo de activación de células HEK-Blue-IL-18 con proteínas FUSE escindidas por granzima B
Las células HEK-Blue-IL-18 de Invivogen se mantuvieron en medio de cultivo. El día del montaje del experimento, las células HEK-Blue-IL-18 se enjuagaron suavemente dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) precalentada y después se desprendieron en PBS al golpetear el matraz. Las células HEK-Blue-IL-18 se resuspendieron en medio de prueba precalentado a la densidad de 5×10^5 células por ml. Para sembrar las células (50,000 células por pocillo), se añadieron 100 μ l de células HEK-Blue-IL-18 resuspendidas a pocillos designados en una placa de 96 pocillos.

La granzima B humana activa madura se generó al escindir la pro-granzima B humana mediante el uso de la enzima EK. En resumen, se mezclaron 4 μ g de pro-granzima B humana con 40 ng de enzima EK y 2 μ l de PBS 10 $\times$ en un tubo. Se añadió agua estéril al tubo para llevar el volumen total de la reacción a 20 μ l. El tubo se incubó a continuación a 25 °C durante 40 minutos. Después de 40 minutos de incubación, se usó la granzima humana B activada para escindir las proteínas FUSE. En resumen, se mezclaron 10 μ g de proteínas FUSE con 1 μ g de granzima B humana activada en tampón de ensayo (50 mM de HEPES (pH 7.4), 100 mM de NaCl, CHAPS al 0.1 %, 1 mM de EDTA, glicerol al 10 %) y se incubaron durante cierto tiempo indicado en cada experimento a 37°C.

Las proteínas FUSE escindidas por granzima B se diluyeron después en medio de prueba de 500,000 pg/ml a 6.4 pg/ml ($2\times$ de concentración final) mediante dilución en serie de 5 veces. La

IL-18 también se diluyó en medio de prueba de 800 pg/ml a 1.28 pg/ml ($2\times$ de concentración final) mediante dilución en serie de 5 veces. Para tratar las células HEK-Blue-IL-18, se añadieron 100 μ l de proteínas FUSE escindidas o IL-18 preparadas a los pocillos designados con 50,000 células en la placa de 96 pocillos y después se mezclaron suavemente las células con proteínas. La placa de 96 pocillos se incubó a continuación a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 24 horas.

Después de 24 horas de activación, se transfirieron 20 μ l de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 con fosfatasa alcalina secretada a una nueva placa de 96 pocillos. Mientras tanto, se preparó la solución QUANTI-Blue mediante la adición de 1 ml de reactivo QB y 1 ml de tampón QB a 98 ml de agua estéril. Se añadieron después 180 μ l de solución QUANTI-Blue preparada a la placa de 96 pocillos con 20 μ l de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 y se incubaron a 37 °C durante 4 horas. El nivel de fosfatasa alcalina secretada relacionada con la activación de células HEK-Blue-IL-18 se detectó midiendo la DO a 630 nm mediante el uso de un espectrofotómetro.

Bloqueo por IL-18BP de la activación de células HEK-Blue-IL-18 inducida por proteínas FUSE o IL-18

Las células HEK-Blue-IL-18 de Invivogen se mantuvieron en medio de cultivo. El día del montaje del experimento, las células HEK-Blue-IL-18 se enjuagaron suavemente dos veces con solución salina tamponada con fosfato (PBS) precalentada y después se desprendieron en PBS al golpetear el matraz. Las células HEK-Blue-IL-18 se resuspendieron en medio de prueba precalentado a la densidad de 5×10^5 células por ml. Para sembrar las células (50,000 células por pocillo), se añadieron 100 μ l de células HEK-Blue-IL-18 resuspendidas a pocillos designados en una placa de 96 pocillos.

Las proteínas FUSE no escindidas o escindidas se prepararon en medio de prueba de 1,000,000 pg/ml a 12.8 pg/ml ($4\times$ de concentración final) mediante dilución en serie de 5 veces. La IL-18BP se diluyó en medio de prueba a la concentración de 5,000,000 pg/ml ($4\times$ de concentración final). Para tratar las células HEK-Blue-IL-18, se mezclaron 50 μ l de proteínas FUSE no escindidas o escindidas preparadas y 50 μ l de IL-18BP preparada, se incubaron durante 1 hora, y después se añadieron a los pocillos designados con 50,000 células en la placa de 96 pocillos y después se mezclaron suavemente las células con proteínas. La placa de 96 pocillos se incubó a continuación a 37 °C con 5 % de CO₂ durante 24 horas. Dado que nuestras proteínas de fusión han atenuado la unión al complejo IL-18R, prevemos que también habrán reducido la unión a IL-18BP, en comparación con las proteínas FUSE escindidas, porque tanto el IL-18R como la IL-18BP

compiten por la unión a IL-18. Las estructuras cristalinas recientes de complejos binarios y ternarios de hIL-18 con sus receptores han demostrado que la IL-18BP compite directamente con el dominio D3 de la hIL-18R α por la unión a hIL-18, solapando el sitio de unión II de hIL-18 identificado previamente (Krumm, y otros, *Acta Crystallogr F Struct Biol Commun.* 1 de junio de 2015; 71(Pt 6): 710–717).

Después de 24 horas de activación, se transfirieron 20 μ l de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 con fosfatasa alcalina secretada a una nueva placa de 96 pocillos. Mientras tanto, se preparó la solución QUANTI-Blue mediante la adición de 1 ml de reactivo QB y 1 ml de tampón QB a 98 ml de agua estéril. Se añadieron después 180 μ l de solución QUANTI-Blue preparada a la placa de 96 pocillos con 20 μ l de sobrenadante de cultivo de células HEK-Blue-IL-18 y se incubaron a 37 °C durante 4 horas. El nivel de fosfatasa alcalina secretada relacionada con la activación de células HEK-Blue-IL-18 se detectó midiendo la DO a 630 nm mediante el uso de un espectrofotómetro.

Ensayo de unión por interferometría de biocapa

Las proteínas de recubrimiento se prepararon en 1 $\times$ PBS con Tween-20 al 0.02 % con la concentración final de 15 μ g/ml. También se preparó la proteína de captura, y se diluyó en serie (dilución de 4 veces que varía de 400 nM a 1.6 nM) en 1 $\times$ PBS con Tween-20 al 0.02 %. Los biosensores se humedecieron previamente en 200 μ l de 1 $\times$ PBS con Tween-20 al 0.02 % durante 10 minutos. Mientras tanto, el sistema Octet BLI (ForteBio) se precalentó durante 30 minutos y el régimen de flujo se fijó en 1,000 rpm. Los biosensores (biosensor de captura) se remojaron en 250 μ l de 1 $\times$ PBS con Tween-20 al 0.02 % durante 60 segundos a 30 °C para obtener una lectura inicial. Después de la lectura inicial de 60 segundos, los biosensores se expusieron a proteínas de recubrimiento durante 300 segundos a 30 °C para la asociación entre el anticuerpo y los biosensores (acoplado las proteínas de recubrimiento con los biosensores). Los biosensores con proteínas de recubrimiento se expusieron después a proteínas de captura en 250 μ l de 1 $\times$ PBS con Tween-20 al 0.02 % a 30 °C durante 300 segundos para la reacción de asociación entre las proteínas de recubrimiento y las proteínas de captura (curva de asociación). Después de una reacción de asociación de 300 segundos entre las proteínas de recubrimiento y las proteínas de captura, los biosensores con proteínas de recubrimiento y proteínas de captura se expusieron después a 250 μ l de 1 $\times$ PBS con Tween-20 al 0.02 % a 30 °C durante 300 segundos para la reacción de disociación entre las proteínas de recubrimiento y las proteínas de captura (curva de disociación). Para la unión a IL18BP, cada mutante de IL18 se recubrió en las puntas de biosensor de AHC y se sondeó con

IL-18BP etiquetada con His recombinante en concentraciones que variaron de 400 nM a 1.6 nM. Para la unión a IL18R α , la IL18R α etiquetada con His se recubrió en puntas de biosensor de níquel y se sondeó con cada mutante de IL18 recombinante en concentraciones que variaron de 400 nM a 1.6 nM. La afinidad de unión se calculó mediante el algoritmo de ajuste de datos integrado.

Ejemplo 4

Como se muestra en la Figura 12, modificamos genéticamente once mutantes de IL-18 humana (se muestra IL-18AV) y medimos su capacidad para unirse a la IL-18BP humana recombinante e IL-18RA humano recombinante (también denominado IL-18R α). Todos los artículos de prueba se generaron como proteínas de fusión con Fc con la variante de IL-18 fusionada al extremo N-terminal del Fc (ver la Figura 11A). Las localizaciones y sustituciones de aminoácidos asociadas con cada variante se representan en la Figura 12A.

Para evaluar la unión a la IL18BP humana o al IL18R α humano, se generaron gráficos de unión cinética mediante interferometría de biocapa (BLI) mediante el uso de un sistema Octet (ForteBio). Para la unión a la IL18BP, cada mutante de IL18 se recubrió sobre las puntas del biosensor AHC y se sondeó con IL-18BP etiquetada con His recombinante a concentraciones que variaron de 400 nM a 1.6 nM (Figura 12B). Para la unión a IL18R α , el IL18R α etiquetado con His se recubrió en puntas de biosensor de níquel y se sondeó con cada mutante de IL18 recombinante en concentraciones que variaron de 400 nM a 1.6 nM (Figura 12D). Las tablas de resumen para la unión a IL-18BP e IL18-RA (afinidad de unión (KD), velocidad de asociación (k-as) y velocidad de disociación (k-dis)) se muestran en las Figuras 12C y 12E, respectivamente.

Los once mutantes de IL-18 se unieron a la IL18BP con una afinidad más débil que FUSE500 (IL-18-AV-Fc humana de tipo salvaje). Cinco mutantes se asociaron con una unión no apreciable. Estos son FUSE545, FUSE599, FUSE600, FUSE601 y FUSE602.

Por el contrario, los once mutantes mantuvieron una unión apreciable al IL18RA. Las afinidades variaron de 11 nM a 30 nM, que fue solo entre 1.5 veces y 4 veces más débil que la afinidad de FUSE500 por IL-18RA (7.4 nM).

Ejemplo 5

Como se muestra en la tabla más abajo, tabulamos las afinidades de unión de once variantes mutantes de IL-18 humana (se muestra IL-18AV) a la IL18BP humana e IL18R α humano. Cada proteína de IL-18 se generó como una proteína de fusión con Fc de manera que la variante de IL-18 se fusionó al extremo N-terminal del Fc (ver la Figura 11A).

Proteína	Mutante	Kd IL-BP (nM)	Kd IL-18R α (nM)
IL18		4E-10***	2E-08****
FUSE500	AV de tipo salvaje	7.28E-10*	7.4E-09**
FUSE 545	mut2	-	1.9E-08
FUSE 546	mut3	1.4E-07	1.8E-08
FUSE 547	mut4	4.0E-08	2.6E-08
FUSE 583	mut5	3.2E-09	1.2E-08
FUSE 584	mut6	4.0E-08	2.5E-08
FUSE 585	mut7	1.5E-07	2.0E-08
FUSE 586	mut8	2.6E-09	1.6E-08
FUSE 599	mut9	-	3.0E-08
FUSE 600	mut10	-	1.8E-08
FUSE 601	mut11	-	2.1E-08
FUSE 602	mut12	-	1.1E-08

*media de 11 mediciones, ** media de 9 mediciones

***www.pnas.org/doi/10.1073/pnas.97.3.1190

****arthritis-research.biomedcentral.com/articles/10.1186/ar3295

Ejemplo 6

Como se muestra en la Figura 13, examinamos el impacto del tamaño de los polipéptidos fusionados al extremo N-terminal de la IL-18 madura en la actividad biológica de una sola IL-18AV fusionada al extremo N-terminal del Fc de IgG1.

Se investigaron un solo aminoácido N-terminal (FUSE874; triángulos abiertos hacia abajo) y polipéptidos de diferente tamaño que varían de cinco aminoácidos (FUSE875) a la variante de propéptido de FUSE-499 (triángulos cerrados hacia arriba; ver la Figura 11 para obtener una descripción). Se usó FUSE500 como el control completamente activo sin un polipéptido N-terminal.

Para permitir la translocación de todos los constructos al retículo endoplasmático (ER) de células de mamíferos y, por lo tanto, la expresión/secreción, el péptido señal de la cadena Ig kappa (líder IgK) se codificó aguas arriba de los polipéptidos (y escindió la señal peptidasa en el ER).

Los polipéptidos de FUSE875 (5 residuos; estrellas cerradas), FUSE876 (10 residuos; diamantes abiertos), FUSE757 (15 residuos; círculos abiertos), FUSE756 (35 residuos; triángulos cerrados

hacia abajo) se componen de una serie de residuos de glicina y serina. El polipéptido N-terminal asociado con FUSE758 (triángulos abiertos hacia arriba) es la secuencia del saliente generado por la escisión por MMP2 de FUSE486 (ver la Figura 9). Para FUSE756, FUSE757 y FUSE758, los cuatro aminoácidos finales del péptido N-terminal consistieron en el sitio de escisión por granzima B, IEQD (SEQ ID NO:88) (ver la Figura 11).

Mediante el uso del ensayo de células indicadoras HEK-Blue IL-18 como una lectura, examinamos la capacidad de los polipéptidos de diferente tamaño para atenuar/enmascarar la IL-18AV-Fc (FUSE500; cuadrados cerrados) o la rhIL-18 (cruces negras “X”). Todos los polipéptidos y el único aminoácido (serina) fusionados al extremo N-terminal de la IL-18AV madura redujeron la actividad biológica, medida como EC50-SEAP, en al menos 10 veces.

El grado de atenuación aumentó a medida que aumentó el tamaño del polipéptido, de manera que el orden de clasificación de la atenuación se observó como FUSE499>FUSE756, FUSE757, FUSE758>FUSE876, FUSE875>FUSE874. Se muestra una tabla de resumen de potencias (EC50-SEAP) debajo del gráfico x-y no lineal.

Ejemplo 7

Como se muestra en la Figura 14A-14H, examinamos el impacto de la sustitución del residuo de cisteína en el propéptido y los residuos de cisteína en la IL18 madura, que se fusionaron entre sí para formar el casete de variante pro-IL-18, en la actividad biológica de cada variante mediante el uso del sistema de ensayo HEK Blue IL18. A menos que se indique de cualquier otra manera, las proteínas se generaron de manera que la variante de propéptido-IL-18 se fusionó al botón u ojal C-terminal de un Fc de IgG1 humana de botones en ojales como se representó anteriormente en la Figura 1A con un sitio de escisión por granzima B añadido entre la variante con propéptido y la variante de IL18 madura. Las tres variantes evaluadas en la Figura 1 contenían sustituciones de serina (FUSE480), sustituciones de alanina (FUSE481) o sustituciones de valina (FUSE442) en todos los residuos de cisteína en la pro-IL-18. Las variantes de IL-18 maduras liberadas de FUSE442 y FUSE481 fueron aproximadamente tan activas como la IL-18 humana recombinante, mientras que la IL18 madura liberada de FUSE480 (sustituida por serina) se atenuó aproximadamente 100 veces frente a la IL-18 humana recombinante (ver las Figuras 1B-1D).

Para este ejemplo, la variante de pro-IL-18 en la que todas las cisteínas se sustituyeron por valina incluyó un VHH específico para EGFR en el extremo N-terminal (FUSE516; triángulo cerrado) y la variante de pro-IL-18 en la que todas las cisteínas se sustituyeron por serina incluyeron un Fab específico para PD-1 en el extremo N terminal (FU694; diamante cerrado). Como en la Figura 1, la

actividad biológica de los artículos de prueba de pro-IL18 se evaluó mediante el uso de HEK Blue IL18. Cada uno se analizó como una proteína intacta no tratada o después de la exposición a la granzima B humana recombinante.

La Figura 14A muestra los resultados con FUSE516 (triángulo cerrado), en la cual el residuo de cisteína en su variante de propéptido se reemplaza por valina y todas las cisteínas en su variante de IL18 madura se reemplazan por valina. La FUSE516 intacta está atenuada aproximadamente 1,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante y que la variante de IL18 madura liberada de FUSE516 (triángulo abierto) por la granzima B es aproximadamente tan activa como la IL18 humana recombinante.

La Figura 14B muestra los resultados con FUSE694 (diamante cerrado), en la que el residuo de cisteína en su variante de propéptido se reemplaza por serina y todas las cisteínas en su variante de IL18 madura se reemplazan por serinas. La FUSE694 intacta está atenuada más de 10,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante y que la variante de IL18 madura liberada de FUSE694 (diamante abierto) por la granzima B es aproximadamente 60 veces menos activa que la IL18 humana recombinante.

La Figura 14C muestra los resultados con FUSE887 (triángulo inverso cerrado), en la que el residuo de cisteína en su variante de propéptido se reemplaza por treonina y todas las cisteínas en su variante de IL18 madura se reemplazan por serinas. La FUSE887 intacta está atenuada más de 10,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante y que la variante de IL18 madura liberada de FUSE887 por la granzima B (triángulo inverso abierto) es aproximadamente 100 veces menos activa que la IL18 humana recombinante.

La Figura 14D muestra los resultados con FUSE888 (triángulo cerrado), en la cual el residuo de cisteína en su variante de propéptido se reemplaza por glutamina y todas las cisteínas en su variante de IL18 madura se reemplazan por serinas. La FUSE888 intacta está atenuada más de 10,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante y que la variante de IL18 madura liberada de FUSE888 (triángulo abierto) por la granzima B es aproximadamente 100 veces menos activa que la IL18 humana recombinante.

La Figura 14E muestra los resultados con FUSE889 (cuadrado cerrado), en la que el residuo de cisteína en su variante de propéptido se reemplaza por ácido aspártico y todas las cisteínas en su variante de IL18 madura se reemplazan por alaninas. La FUSE889 intacto está atenuada más de aproximadamente 10,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante y que la variante de

IL18 madura liberada de FUSE889 por la granzima B (cuadrado abierto) es aproximadamente 100 veces menos activa que la IL18 humana recombinante.

La Figura 14F muestra los resultados con FUSE890 (triángulo inverso cerrado), en la cual el residuo de cisteína en su variante de propéptido se reemplaza por fenilalanina y todas las cisteínas en su variante de IL18 madura se reemplazan por alanina. La FUSE890 intacta está atenuada más de 10,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante y que la variante de IL18 madura liberada de FUSE890 por la granzima B (triángulo inverso abierto) es aproximadamente 100 veces menos activa que la IL18 humana recombinante.

La Figura 14G muestra los resultados con FUSE891 (triángulo cerrado), en la cual el residuo de cisteína en su variante de propéptido se reemplaza por isoleucina y todas las cisteínas en su variante de IL18 madura se reemplazan por valinas. La FUSE891 intacta está atenuada aproximadamente 3,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante y que la variante de IL18 madura liberada de FUSE891 (triángulo abierto) por la granzima B es aproximadamente 100 veces menos activa que la IL18 humana recombinante.

La Figura 14H muestra los resultados con FUSE892 (triángulo inverso cerrado), en la que el residuo de cisteína en su variante de propéptido se reemplaza por histidina y todas las cisteínas en su variante de IL18 madura se reemplazan por valinas. La FUSE892 intacta está atenuada aproximadamente más de 3,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante y que la variante de IL18 madura liberada de FUSE892 (triángulo inverso abierto) por la granzima B es aproximadamente 100 veces menos activa que la IL18 humana recombinante.

Las tablas de resumen de potencia (EC50-SEAP) se muestran a la derecha de cada gráfico x-y no lineal.

Ejemplo 8

Como se muestra en la Figura 15A-15B, examinamos el impacto de dirigir a la pro-IL18 a dentro de la proximidad cercana de su complejo receptor (es decir, “actividad cis”). Las variantes de pro-IL-18 evaluadas fueron (a) en la que se sustituyeron todos los residuos de cisteína por serinas (pro-IL18AS, FUSE782 y FUSE827) y (b) en la que se sustituyeron todas las cisteínas por valinas (pro-IL18AV, FUSE783 y FUSE785). Pro-IL18AS o pro-IL18AV se fusionaron al botón u ojal N-terminal de un anticuerpo de botones en ojales específico para PD1 (FUSE782 y FUSE783). El Fab para estas proteínas de fusión se derivó de nivolumab. Para evaluar si el direccionamiento de las variantes de pro-IL18 a decoradas con PD1 en la misma célula que expresó el complejo IL-18R (efecto cis) potenció la actividad biológica en comparación con las células que no se decoraron con

PD-1 (efecto trans), (1) usamos HEK Blue IL18 como nuestro sistema indicador positivo del complejo IL18R, y (2) usamos la célula sin modificación o decoramos la línea celular con el ectodominio de PD-1 mediante el uso de un anticuerpo biespecífico que contiene un Fab específico para CD46 (clon YS5) en el ojal N-terminal y el ectodominio de PD-1 en el botón N-terminal (FUSE986). Se eligió CD46 debido a su expresión informada de la línea celular parental HEK 293 (jtc.bmj.com/content/6/1/55), que confirmamos en HEK Blue IL18 (no se muestra). También generamos pro-IL18AS (FUSE827) y pro-IL18AV (FUSE775) que eran funcionales no dirigidas en esto y solo podían funcionar en trans. FUSE827 no contenía dominio de direccionamiento (es decir, solo Fc) y FUSE775 reemplazó la Fab específica de PD-1 con un VHH específico de EGFR, 9G8, cuyo ligando (EGFR) no se expresó en HEK Blue IL18 (datos no mostrados). La Figura 15A y la Figura 15B son gráficos x-y no lineales de la actividad biológica de la IL18 frente a la concentración de cada artículo de prueba mediante el uso de HEK Blue IL18 (Figura 15A) y HEK Blue IL18 decorada con PD-1 (Figura 15B). Como se observó previamente para pro-IL18AS y pro-IL18AV, las sustituciones con serina dan como resultado una mayor atenuación que las sustituciones con valina. Como tal, cuando HEK Blue IL18 (Figura 15A; actividad trans solamente), se trató con (a) los mutantes de valina FUSE783 (triángulo inverso abierto) o FUSE775 (triángulo cerrado), observamos una atenuación de aproximadamente 1,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante y (b) con los mutantes de serina FUSE782 (triángulo abierto) y FUSE827 (triángulo inverso cerrado), observamos una atenuación de más de aproximadamente 100,000 veces con relación a la IL18 humana recombinante.

Con respecto a la actividad cis (Figura 15B mediante el uso de HEK Blue IL18 decorada con PD-1), observamos un aumento de la actividad biológica a partir de las versiones dirigidas a PD-1 de pro-IL18AS (FUSE782; aproximadamente 100 veces con respecto a FUSE827 no dirigida) y pro-IL18AV (FUSE783; aproximadamente 30 veces con relación a FUSE775 no dirigida).

Se usó FUSE691 (nivolumab) como el anticuerpo de control negativo tanto en la Figura 15A como la Figura 15. No se observó actividad biológica a partir de este artículo de prueba. No se observó una diferencia apreciable en las actividades biológicas de la IL18 humana recombinante o los artículos de prueba no dirigidos (FUSE775 y FUSE827), lo que permite la comparación en las Figuras 15A y la Figura 15B. En este contexto, las versiones dirigidas a PD-1 de pro-IL18AS (FUSE782) y pro-IL18AV (FUSE783) fueron aproximadamente 100 y 30 veces más activas cuando se expusieron a HEK Blue IL-18 decorada con PD-1 que a HEK Blue L18 no decorada.

Las tablas de resumen de la potencia de cada variante de pro-IL18 se muestran debajo de cada gráfico.

Diversas modalidades de la invención se describen anteriormente en la Descripción detallada. Si bien estas descripciones describen directamente las modalidades anteriores, se entiende que los expertos en la técnica pueden idear modificaciones y/o variaciones a las modalidades específicas mostradas y descritas en la presente descripción. Dichas modificaciones o variaciones que entran dentro del alcance de esta descripción también están destinadas a incluirse en ellas. A menos que se indique específicamente, es la intención de los inventores que las palabras y frases en la descripción y las reivindicaciones reciban los significados comunes y acostumbrados para los expertos en la(s) técnica(s) aplicable(s).

La descripción anterior de diversas modalidades de la invención conocida por el solicitante en este momento de la presentación de la solicitud se ha presentado y está destinada para propósitos de ilustración y descripción. La presente descripción no pretende ser exhaustiva ni limitar la invención a la forma precisa descrita y son posibles muchas modificaciones y variaciones en vista de las enseñanzas anteriores. Las modalidades descritas sirven para explicar los principios de la invención y su aplicación práctica y para permitir que otros expertos en la técnica utilicen la invención en diversas modalidades y con diversas modificaciones según se considere adecuado para el uso particular. Por lo tanto, se pretende que la invención no se limite a las modalidades particulares descritas para llevar a cabo la invención.

Si bien se han mostrado y descrito modalidades particulares de la presente invención, será obvio para los expertos en la técnica que, basado en las enseñanzas en la presente descripción, se pueden realizar cambios y modificaciones sin apartarse de esta invención y sus aspectos más amplios y, por lo tanto, las reivindicaciones adjuntas deben abarcar dentro de su alcance todos los cambios y modificaciones como están dentro del verdadero espíritu y alcance de esta invención. Como se usa en la presente descripción, el término “que comprende” o “comprende” se usa en referencia a composiciones, métodos y componente(s) respectivo(s) de estos, que son útiles para una modalidad, pero abiertos a la inclusión de elementos no especificados, ya sean útiles o no. Se entenderá por aquellos dentro de la técnica que, en general, los términos usados en la presente descripción se pretenden generalmente como términos “abiertos” (por ejemplo, el término “que incluye” debe interpretarse como “que incluye, pero no se limita a”, el término “que tiene” debe interpretarse como “que tiene al menos”, el término “incluye” debe interpretarse como “que incluye, pero no se limita a”, etc.). Aunque el término abierto “que comprende”, como un sinónimo

de términos tales como que incluye, que contiene, o que tiene, se usa para describir y reivindicar la invención, la presente invención, o sus modalidades, pueden describirse alternativamente mediante el uso de otros términos tales como “que consiste de” o “que consiste esencialmente en”.

A menos que se indique de cualquier otra manera, los términos “un” y “una” y “el/la” y referencias similares usados en el contexto de describir una modalidad particular de la solicitud (especialmente en el contexto de las reivindicaciones) pueden interpretarse que cubren tanto el singular como el plural. La enumeración de intervalos de valores en la presente descripción pretende simplemente servir como un método abreviado para referirse individualmente a cada valor separado que cae dentro del intervalo. A menos que se indique de otra forma en la presente descripción, cada valor individual se incorpora en la descripción como si se mencionara individualmente en la presente descripción. Todos los métodos descritos en la presente descripción pueden llevarse a cabo en cualquier orden adecuado a menos que se indique de otra forma en la presente descripción o se contradiga claramente de cualquier otra manera por contexto. El uso de cualquiera y todos los ejemplos, o lenguaje ilustrativo (por ejemplo, “tal como”) proporcionado con respecto a ciertas modalidades en la presente descripción pretende simplemente iluminar mejor la solicitud y no plantea una limitación en el alcance de la solicitud reivindicada de cualquier otra manera. La abreviatura, “e.g.” se deriva del latín *exempli gratia*, y se usa en la presente descripción para indicar un ejemplo no limitante. Por lo tanto, la abreviatura “e.g.” es sinónimo del término “por ejemplo”. Ningún texto en la descripción debe interpretarse como que indica cualquier elemento no reivindicado como esencial para la práctica de la aplicación. “Opcional” u “opcionalmente” significa que la circunstancia descrita subsecuentemente puede producirse o no, de manera que la descripción incluye casos donde la circunstancia se produce y casos donde no. Las agrupaciones de elementos o modalidades alternativas de la presente descripción descritas en la presente descripción no deben interpretarse como limitaciones. Cada miembro del grupo puede referirse y reivindicarse individualmente o en cualquier combinación con otros miembros del grupo u otros elementos encontrados en la presente descripción. Uno o más miembros de un grupo pueden incluirse en, o eliminarse de, un grupo por razones de conveniencia y/o patentabilidad. Cuando se produce cualquiera de dicha inclusión o deleción, se considera en la presente descripción que la descripción contiene el grupo modificado, lo que cumple por lo tanto con la descripción escrita de todos los grupos de Markush usados en las reivindicaciones adjuntas.