



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0122618
(43) 공개일자 2023년08월22일

- (51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/725 (2006.01) A61K 39/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/28 (2006.01)
C07K 16/30 (2006.01) C12N 5/0783 (2010.01)
- (52) CPC특허분류
C07K 14/7051 (2013.01)
A61K 39/4611 (2023.05)
- (21) 출원번호 10-2023-7023044
(22) 출원일자(국제) 2021년12월21일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년07월06일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/064615
(87) 국제공개번호 WO 2022/140388
국제공개일자 2022년06월30일
(30) 우선권주장
63/128,667 2020년12월21일 미국(US)
63/289,984 2021년12월15일 미국(US)

- (71) 출원인
알로젠 테라퓨틱스 인코포레이티드
미국 캘리포니아 94080 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드 애비뉴 210
화이자 인크.
미국 뉴욕주 10001-2192 뉴욕 허드슨 블러바드 이
스트 66
- (72) 발명자
랑 산산
미국 94080 캘리포니아 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드 내
반 블라콤 토마스 존
미국 94080 캘리포니아 싸우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

전체 청구항 수 : 총 84 항

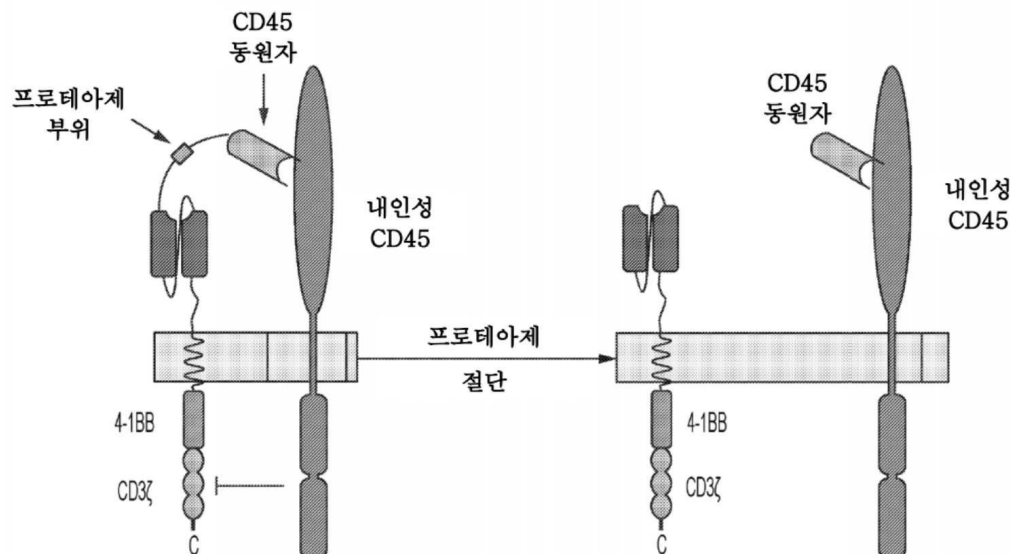
(54) 발명의 명칭 프로테아제 활성화 CD45-게이트 CAR

(57) 요약

가역적으로 게이팅된 효과기 폴리펩티드, 예를 들어, 세포의 CD45 동원 도메인, 프로테아제-절단가능 링커, 및 세포의 리간드 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 포함하는 키메라 항원 수용체(프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR). 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 벡터 및 발현 벡

(뒷면에 계속)

대표도 - 도1a



터를 포함하는 핵산, 및 상기 핵산을 포함하고 발현하는 T 세포와 같은 면역 세포를 포함하는 세포. 다양한 형태의 암을 포함하는 다양한 병태의 치료 방법으로서, CAR T 세포 요법을 포함하는 세포를 투여하는 단계를 포함하는, 방법. 일부 구현예에서, CD45 게이트는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR가 항원에 결합할 때 상기 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 활성화를 적어도 부분적으로 억제한다. 상기 억제는 상기 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR이 링커를 절단할 수 있는 프로테아제에 노출될 때 적어도 부분적으로 감소, 완화 및/또는 제거된다.

(52) CPC특허분류

A61K 39/4631 (2023.05)

A61P 35/00 (2018.01)

C07K 16/289 (2013.01)

C07K 16/3092 (2013.01)

C12N 5/0636 (2023.05)

C07K 2317/622 (2013.01)

C07K 2319/50 (2013.01)

C12N 2510/00 (2013.01)

(72) 발명자

베툼 마이클 토마스

미국 94546 캘리포니아 캐스트로 밸리 신디 웨이
18833

파노스키 실러

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드 내

탄 응우옌

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드 내

장 이

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드 내

사수 바브라 존슨

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드 내

리 제

미국 94080 캘리포니아 사우스 샌프란시스코 이스
트 그랜드애비뉴 210 알로젠 테라퓨틱스 인코포레
이티드 내

명세서

청구범위

청구항 1

세포외 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 키메라 항원 수용체(CD45-게이트 CAR)로서, 상기 세포외 도메인은:

CD45 동원 도메인,

항원 결합 도메인, 및

적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커를 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 키메라 항원 수용체.

청구항 2

제1항에 있어서, 세포내 도메인은 CD45에 의해 가역적으로 불활성화될 수 있는 적어도 하나의 신호전달 도메인을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 링커는 CD45 동원 도메인과 항원 결합 도메인 사이에 있는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 4

제1항 또는 제2항에 있어서, CD45 동원 도메인은 하나 이상의 링커를 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 5

제4항에 있어서, CD45 동원 도메인은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-CD45 항체를 포함하되, 링커는 상기 VH와 VL 사이에 있는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 6

세포외 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 키메라 항원 수용체(CD45-게이트 CAR)로서, 상기 세포외 도메인은:

CD45 동원 도메인,

항원 결합 도메인, 및

상기 CD45 동원 도메인의 카르복시 말단을 상기 항원 결합 도메인의 아미노 말단에 연결하는 링커로서, 상기 링커는 적어도 하나의 프로테아제에 의해 식별되는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는, 링커를 포함하되,

추가적으로, 상기 세포내 도메인은 상기 CD45에 의해 가역적으로 불활성화될 수 있는 적어도 하나의 신호전달 도메인을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 7

제1항 내지 제4항 및 제6항 중 어느 한 항에 있어서, CD45 동원 도메인은 항-CD45 scFv, 항-CD45 항체 항원 결합 도메인, 항-CD45 나노바디, CD45의 바이러스 단백질 결합체, CD45의 절단된 바이러스 단백질 결합체, 항-CD45 Fab, 항-CD45 카멜리드 VH, CD45-결합 단백질, 내인성 CD45 결합체, 절단된 내인성 CD45 결합체, CD45와 상호작용하는 펩티드 또는 단백질, 전장 또는 절단된 UL11, 전장 또는 절단된 sec49K, 및 전장 또는 절단된 BTN3A1 중 하나 이상을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 8

제1항 내지 제4항, 그리고 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CD45 동원 도메인은 항-CD45 scFv를 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 9

제1항 내지 제4항, 그리고 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CD45 동원 도메인은 항-CD45 항체 항원 결합 도메인을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 10

제1항 내지 제4항, 그리고 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CD45 동원 도메인은 절단된 UL11, 절단된 sec49K, 및 절단된 BTN3A1 중 하나 이상을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 11

제1항 내지 제4항, 그리고 제6항 및 제7항 중 어느 한 항에 있어서, CD45 동원 도메인은 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14 또는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 도메인은 BCMA, MUC16(CA125로도 알려짐), EGFR, EGFRvIII, MUC1, Flt-3, WT-1, CD20, CD23, CD30, CD38, CD70, CD33, CD133, MHC-WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, MHC-NY-ESO1, HER2(ERBB2), CAIX(탄산 탈수효소 IX), LIV1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, Claudin-18.2(Claudin-18A2, 또는 Claudin18 이소형 2), PSCA, DLL3(델타-유사 단백질 3, Drosophila Delta 상동체 3, Delta3), Mud 7(Mucin17, Muc3, Muc3), FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(립프구 항원 6 복합체 유전자와 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1, NG25), PSMA, MSLN, 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43, RING 핑거 단백질 43)에 특이적으로 결합하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트.

청구항 13

제1항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 항원 결합 도메인은 MUC16에 특이적으로 결합하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 세포의 도메인은 서열번호 1의 신호 서열을 갖지 않고 서열번호 3, 4, 5, 6, 12, 13, 14, 15, 56 및 56 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 상기 하나 이상의 프로테아제 절단 부위 각각의 양 말단 중 어느 하나 또는 둘 모두 상에 GS 서열을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 16

제15항에 있어서, 각각의 GS 서열은 GS, GGS, GGS(서열번호 184), 또는 GGGGS(서열번호 178)의 아미노산 서열을 각각 갖는 일련의 연결된 GS 펩티드를 포함하되, 상기 연결된 GS 펩티드는 임의의 순서로 연결되고, 선택적으로 GS 서열은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 펩티드의 임의의 조합을 포함하거나, 1 내지 15개 사이의 GS 펩티드를 임의의 순서 및 조합으로 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 프로타아제 절단 부위를 포함하는 링커는, 15-100개 아미노산, 30-100개 아미노산, 15-75개 아미노산, 20-50개 아미노산, 20개 아미노산, 25개 아미노산, 30개 아미노산, 35개 아미노산, 40개 아미노산, 45개 아미노산, 또는 50개 아미노산, 또는 약 20개 아미노산, 약 25개 아

미노산, 약 30, 약 35개 아미노산, 약 40개 아미노산, 약 45, 또는 약 50개 아미노산의 길이를 갖는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 18

제1항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 하나 이상의 프로테아제 절단 부위는 종양 미세환경에 존재하는 적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단될 수 있는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는, 세린 프로테아제, 시스테인형 리소좀 프로테아제, 금속단백분해효소, 응고 인자 프로테아제, 또는 아스파르트릴형 리소좀 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 적어도 하나의 프로테아제 절단 부위를 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는, 매트릭스 금속단백분해효소(MMP), 마트립타아제(MT-SP1), 트롬빈, 트립신, 플라스민, 전립선-특이적 항원(PSA), 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제(uPA), 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체(uPAR), 레구마인, 디스인테그린 및 금속단백분해효소(ADAM), 막관통 세린 프로테아제(TMPS), 그랜자임 B, 활성화된 단백질 C, 카스파제, 카텝신, 키마제, 엘라스타아제, 구아니디노벤조아타아제, HtrA1, 인간 호중구 엘라스타아제, 락토페린, 마립신, NS3/4A, PACE4, 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), 트롬빈, DESC1, DPP-4, FAP, 헤파신, 마트립타아제-2, 분비 효소, 칼리크레인 관련 펩티다아제(KLK), 및 트립타아제에 의해 절단될 수 있는 적어도 하나의 프로테아제 절단 부위를 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 서열번호 32, 91-98, 103-105 또는 서열번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 서열번호 53, 89 또는 90의 아미노산 서열 중 하나 이상을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 서열번호 8-10, 99-102, 107-120, 172-176 또는 서열번호 177의 아미노산 서열 중 하나 이상을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 링커는 2개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하고, 각각의 절단 부위는 상기 다른 절단 부위 중 어느 하나와 동일하거나 상이한, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아제 절단 부위의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는, 1 내지 15개이고,

여기에서, 링커가 2개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 경우, 상기 각각의 프로테아제 절단 부위는 상기 하나 이상의 다른 절단 부위와 독립적으로 동일하거나 상이한, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 링커의 수는 2, 3, 4, 5개, 또는 2 내지 10개 사이의 정수인, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 세포의 도메인을 항원 결합 도메인과 막관통 도메인 사이에 줄기 도메인을 추가로 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 28

제27항에 있어서, 줄기 도메인은 CAR-T 세포를 분류 및/또는 고갈시키는 것을 용이하게 하는 하나 이상의 에피토프 또는 미모토프를 포함하되, 선택적으로 상기 에피토프 또는 미모토프는 서열번호 48-51, 74 및 80-88 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 세포내 도메인은 CD3 제타, CD28, PD1 및 CD2 중 하나 이상의 세포 질 신호전달 도메인을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 세포내 도메인은 서열번호 34의 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는 CD3 제타 도메인을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 세포내 도메인은 적어도 하나의 공자극 도메인을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 32

제31항에 있어서, 적어도 하나의 공자극 도메인은, CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 예정사멸-1(PD-1), 유도성 T 세포 공자극제(ICOS), 림프구 기능 연관 항원-1(LFA-1/CD11a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD247, CD276(B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파(CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호 전달 림프구 활성화 분자(Signaling Lymphocytic Activation Molecules, SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, Toll 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHT), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8 알파, CD8 베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD118, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAMI(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 이들의 임의의 조합의 세포질 신호전달 영역인, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 33

제1항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 11, 56, 58, 59, 75, 76, 77, 78, 79 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 34

제1항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 신호서열을 추가로 포함하되, 선택적으로, 상기 신호서열은 서열번호 1의 아미노산 서열을 포함하는 CD8 신호 서열인, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 35

제1항에 있어서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 11, 16-31, 56, 75, 76, 77, 78, 79 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 36

제1항에 있어서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 11, 16-31, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-

170 중 어느 하나의 아미노산 서열의 변이체의 아미노산 서열을 포함하되, 상기 변이체는 서열번호 2의 HA 태그의 아미노산 서열을 포함하지 않고/않거나 서열번호 55의 V5 펩티드 모티프의 아미노산 서열을 포함하지 않고/않거나 서열번호 1의 신호 서열을 포함하지 않는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 세포의 도메인을 암호화하는, 핵산.

청구항 38

제37항에 있어서, 핵산은 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는, 핵산.

청구항 39

제37항 및 제38항 중 어느 한 항의 핵산을 포함하는, 벡터.

청구항 40

제39항에 있어서, 벡터는 발현 벡터인, 벡터.

청구항 41

제39항 및 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 벡터는 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노바이러스 관련 벡터, 렌티바이러스 벡터, 또는 이들의 임의의 조합인, 벡터.

청구항 42

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 43

제37항 및 제38항 중 어느 한 항의 핵산을 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 44

제39항 내지 제41항 중 어느 한 항의 벡터를 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 45

제42항 내지 제44항 중 어느 한 항에 있어서, 세포는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 기능적으로 발현하는, 조작된 면역 세포.

청구항 46

프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산으로부터 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 기능적으로 발현하는, 조작된 면역 세포.

청구항 47

제42항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 면역 세포는 T 세포, 종양 침윤 림프구(TIL), iPSC-유도 T 세포, NK 세포, TCR-발현 세포, 수지상 세포, 또는 NK-T 세포인, 조작된 면역 세포.

청구항 48

제47항에 있어서, 세포는 자가 T 세포인, 조작된 면역 세포.

청구항 49

제47항에 있어서, 세포는 동종 T 세포인, 조작된 면역 세포.

청구항 50

제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포를 적어도 약 1×10^4 , 1×10^5 , 1×10^6 , 1×10^7 또는 1×10^8 개로 포함하는, 세포 집단.

청구항 51

제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포 또는 제50항의 세포 집단 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 52

환자의 질환 또는 병태를 치료하는 방법으로서, 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단, 또는 제51항의 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 53

CAR T 세포의 종양 외 표적 독성을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은, 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단, 또는 제51항의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 종양 외 표적 독성은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 종양 외 독성보다 낮으며, 여기에서, 상기 대조군 세포, 상기 대조군 세포 집단, 또는 상기 대조군 세포의 조성물은, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함하는, 방법.

청구항 54

CAR T 세포 또는 CAR T 세포 요법의 효율을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은, 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단, 또는 제51항의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 효율은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 효율보다 크며, 여기에서, 상기 대조군 세포, 상기 대조군 세포 집단, 또는 상기 대조군 세포의 조성물은, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함하는, 방법.

청구항 55

CAR T 세포 요법의 효능을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은, 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단, 또는 제51항의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 효능은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 효능보다 크며, 여기에서, 상기 대조군 세포, 상기 대조군 세포 집단, 또는 상기 대조군 세포의 조성물은, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함하는, 방법.

청구항 56

고형 종양에 대한 CAR T 세포 요법의 효능을 증가시키는 방법으로서, 상기 방법은, 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단, 또는 제51항의 조성물을 고형 종양을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 고형 종양에 대한 효능은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 고형 종양에 대한 효능보다 크며, 여기에서, 상기 대조군 세포, 상기 대조군 세포 집단, 또는 상기 대조군 세포의 조성물은, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함하는, 방법.

청구항 57

CAR T 세포 요법의 부작용의 발생을 감소시키는 방법으로서, 상기 방법은, 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단, 또는 제51항의 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 상기 부작용의 발생은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 부작용의 발생보다 낮으며, 여기에서, 상기 대조군 세포, 상기 대조군 세포 집단, 또는 상기 대조군 세포의 조성물은, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함하는, 방법.

청구항 58

환자의 암을 치료하는 방법으로서, 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단 또는 제51항의 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 59

환자의 고형 종양 또는 고형 종양 암을 치료하는 방법으로서, 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단 또는 제51항의 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 60

환자의 비-고형 또는 액상 종양 또는 비-고형 또는 액상 종양 암을 치료하는 방법으로서, 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단 또는 제51항의 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 61

CAR T 세포에서 CD45 및 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 가역적 공동국소화에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 가역적 공동국소화는 CAR T 세포 표면 상에서 CD45 단백질에 결합하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 동원 도메인을 포함하며, 이는 공동국소화를 야기하며, 이러한 결합 및 공동국소화는 상기 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 링커에서 프로테아제 절단 부위를 절단하는 프로테아제에 의해 파괴될 수 있으며, 이에 의해 상기 공동국소화를 가역화시키며, 상기 방법은:

- (a) CD45를 발현하는 T 세포를 제공하는 단계,
- (b) 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산을 상기 T 세포 내로 도입하는 단계,
- (c) 상기 CD45 및 상기 CAR 둘 모두가 상기 세포 표면에서 기능적으로 발현되는 조건 하에서 상기 T 세포를 유지하는 단계를 포함하며,

이를 통해 상기 CAR T 세포 표면 상에서 상기 CD45 단백질에 결합하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 동원 도메인 및 상기 CAR 및 상기 CD45 단백질의 공동국소화를 생성하며, 이러한 공동국소화는 상기 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 링커에서 상기 프로테아제 절단 부위를 절단함으로써 역전될 수 있고, 여기에서 상기 절단은 상기 링커에 의해 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 동원 도메인에 더 이상 연결되지 않는 기능성 CAR을 생성하는, 방법.

청구항 62

CAR T 세포에서 CD45 단백질에 의한 CAR 활성의 가역적인 감소에 영향을 미치는 방법으로서, 상기 CAR 활성의 가역적인 감소는 상기 CAR T 세포 표면 상에서 상기 CD45 단백질에 결합하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 동원 도메인을 포함하고, 상기 CD45에 의한 키메라 항원 수용체의 불활성화를 초래하고, 이러한 불활성화는 상기 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 링커에서 상기 프로테아제 절단 부위를 절단하는 프로테아제에 의해 파괴될 수 있으며, 그 결과 상기 키메라 항원 수용체와 상기 CD45 단백질의 해리가 발생하고 상기 CD45에 의한 상기 키메라 항원 수용체의 불활성화가 종료되며, 상기 방법은:

- (a) CD45를 발현하는 T 세포를 제공하는 단계,
- (b) 제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산을 상기 T 세포 내로 도입하는 단계,
- (c) 상기 CD45 및 상기 CAR 둘 모두가 상기 세포 표면에서 기능적으로 발현되는 조건 하에서 상기 T 세포를 유지하는 단계를 포함하며,

상기 CAR T 세포 표면 상에서 상기 CD45 단백질에 결합하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 동원 도메인, 상기 CAR과 상기 CD45 단백질의 결합, 및 상기 CD45 단백질에 의한 상기 CAR의 활성 감소를 초래하며, 이러한 활성 감소는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 링커에서 상기 프로테아제 절단 부위를 절단하는 프로테아제에 의해 역전될 수 있으며, 이에 의해 상기 CAR과 상기 CD45 단백질의 결합이 종료되고 상기 CD45 단백질의 상

기 CAR 활성 감소가 종료되며, 여기에서 상기 절단은 상기 링커에 의해 더 이상 동원 도메인에 연결되지 않는 기능적 CAR을 생성하는, 방법.

청구항 63

프로테아제-풍부 종양 미세환경을 특징으로 하는 종양을 갖는 환자를 CAR T 세포 요법으로 치료하는 방법으로서, 상기 방법은 제42항 내지 제49항 중 어느 한 항의 세포, 제50항의 세포 집단 또는 제51항의 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, CAR T 세포 활성화는 상기 프로테아제-풍부 종양 미세환경 내에서도 다 상기 프로테아제-풍부 종양 미세환경 외부에서 더 낮은, 방법.

청구항 64

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항의 CAR을 포함하는 CAR T 세포의 세포독성 활성을 조절하는 방법으로서, 상기 방법은 상기 CAR를 상기 CAR T 세포의 CD45와 연관시킴으로써 상기 CAR T 세포의 세포독성 활성을 억제하는 단계, 및 프로테아제 절단 부위를 식별하는 프로테아제에 CAR T 세포를 대상화하는 단계에 의해 상기 CAR T 세포의 세포독성 활성을 활성화하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 65

세포의 리간드-결합 도메인, 제1 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 MUC16 특이적 키메라 항원 수용체(CAR)로서, 상기 세포의 도메인은 MUC16의 세포의 도메인에 대한 결합 특이성을 갖는 단쇄 가변 단편(scFv)을 포함하는, MUC16 특이적 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 66

제65항에 있어서, 세포의 리간드-결합 도메인은 중쇄 가변(VH) 영역 및 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하되, 상기 중쇄 가변(VH) 영역은:

(i) 서열번호 60 또는 63에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 1(VHCDR1); (ii) 서열번호 61 또는 64에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 2(VHCDR2); 및 (iii) 서열번호 62 또는 65에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VH 상보성 결정 영역 3(VHCDR3)을 포함하고/하거나; 상기 VL 영역은,

(i) 서열번호 66에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL 상보성 결정 영역 1(VLCDR1); (ii) 서열번호 67에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL 상보성 결정 영역 2(VLCDR2); 및 (iii) 서열번호 68에 나타난 아미노산 서열을 포함하는 VL 상보성 결정 영역 3(VLCDR3)을 포함하는, MUC16 특이적 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 67

제65항에 있어서, 세포의 리간드-결합 도메인은 중쇄 가변(VH) 영역 및 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하되, 상기 중쇄 가변(VH) 영역은 서열번호 58에 나타난 아미노산 서열을 포함하고/하거나 상기 경쇄 가변(VL) 영역은 서열번호 59에 나타난 아미노산 서열을 포함하는, MUC16 특이적 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 68

제65항에 있어서, MUC16-특이적 CAR은 신호 서열을 갖거나 갖지 않고, 서열번호 11, 75, 76, 77, 78, 및 79 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열을 포함하는, MUC16-특이적 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 69

제65항에 있어서, MUC16-특이적 CAR은 신호 서열을 갖거나 갖지 않고, 서열번호 75에 나타난 아미노산 서열을 포함하는, MUC16-특이적 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 70

제65항에 있어서, MUC16-특이적 CAR은 신호 서열을 갖거나 갖지 않고, 서열번호 76에 나타난 아미노산 서열을 포함하는, MUC16-특이적 키메라 항원 수용체(CAR).

청구항 71

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항의 MUC16 특이적 CAR을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는, 단리된 폴리뉴클레

오틀리드.

청구항 72

제71항의 폴리뉴클레오티드를 포함하는, 발현 벡터.

청구항 73

제72항의 벡터를 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 74

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항의 MUC16 특이적 CAR을 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 75

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항의 MUC16 특이적 CAR을 그의 세포 표면 막에서 발현하는, 조작된 면역 세포.

청구항 76

제73항 또는 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포는 자살 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 추가로 포함하는, 조작된 면역 세포.

청구항 77

제75항에 있어서, 자살 폴리펩티드는 RQR8인, 조작된 면역 세포.

청구항 78

제73항 내지 제77항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포를 약 1×10^3 내지 약 1×10^{10} 또는 약 1×10^4 내지 약 1×10^9 개로 포함하는, 세포 집단.

청구항 79

제73항 내지 제77항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포 또는 제78항의 세포 집단 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는, 약학적 조성물.

청구항 80

환자의 병태를 치료하는 방법으로서, 제73항 내지 제77항 중 어느 한 항의 조작된 면역 세포, 제78항의 세포 집단 또는 제79항의 조성물을 상기 환자에게 투여하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 병태는 암, 자가면역 질환, 또는 감염인, 방법.

청구항 82

제81항에 있어서, 병태는, 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호산구성 백혈병(CEL), 골수이형성증 증후군(MDS), 비호지킨 림프종(NHL), 또는 다발성 골수종(MM), 담도암, 방광암, 췌장 또는 연조직 암종, 뇌종양, 유방암, 자궁 경부암, 결장암, 결장직장 선암종, 대장암, 테스모이드 종양, 배아암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 위 선암종, 교모세포종 다형,부인과 종양, 두경부 편평 세포암종,간암, 폐암,악성 흑색종, 골육종, 난소암, 췌관 선암종, 원발성 성상세포 종양, 원발성 성상세포 종양, 원발성 갑상선암, 전립선암, 신장암, 신장 세포 암종, 횡문근 육종, 피부암, 연조직 육종, 고환 생식 세포 종양, 요로상피암, 자궁 육종, 및 자궁암으로부터 선택되는 암인, 방법.

청구항 83

제80항 내지 제82항 중 어느 한 항에 있어서, 조작된 면역 세포, 집단의 조작된 면역 세포 또는 약학적 조성물의 조작된 면역 세포는 환자 이외의 공여자로부터의 하나 이상의 동종 면역 세포로부터 유래되는, 방법.

청구항 84

제65항 내지 제70항 중 어느 한 항의 MUC16 특이적 CAR을 발현하는 면역 세포를 조작하는 방법으로서, 상기 방법은: 면역 세포를 제공하는 단계; 및 상기 MUC16 특이적 CAR을 암호화하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오티드를 상기 세포 내에 도입하는 단계를 포함하고; 이에 의해 상기 면역 세포는 상기 MUC16 특이적 CAR을 발현하는, 방법.

발명의 설명**기술 분야****관련 출원에 대한 상호 참조**

본 출원은 2020년 12월 21일에 출원된 미국 가출원 제63/128,667호; 및 2021년 12월 15일에 출원된 미국 가출원 제63/289,984호에 대한 우선권을 주장하며, 둘 모두의 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다.

서열 목록

본 출원은 ASCII 포맷으로 전자적으로 제출된 서열 목록을 포함하며, 그 전체는 참조로서 본원에 통합된다. 2021년 12월 16일에 생성된 전술한 ASCII 사본의 명칭은 AT-043_03WO_SL.txt이며, 크기는 560,820바이트이다.

기술 분야

본 개시는 대체적으로 질환을 치료하기 위해 키메라 항원 수용체(CAR)를 발현하도록 조작된 면역 세포(예를 들어, T 세포)의 용도에 관한 것이다.

배경 기술

종양 특이성은 고형 종양 적응증에서의 CAR T 세포 요법과 같은 암 요법의 개발에 대한 주요 장애물 중 하나이다. 이는, 이러한 혈액학적 표적의 발현이 혈액학적 계통으로 크게 제한된다는 점에서, 고형 종양 표적을 많은 혈액학적 표적(예를 들어, CD19, CD20, BCMA)로부터 구별한다. 이들의 발현은 건강한 혈액 세포에서 발견될 수 있으며, 건강한 세포와 암성 세포 모두의 파괴를 초래할 수 있지만, 전구 줄기 세포로부터 정상 혈액 세포가 다시 증식하면 이들에 대한 표적화가 가능해진다. 그러나, 많은 고형 종양 표적은 일부 건강한 기관 또는 조직에서 주목할 만한 수준의 발현을 나타내며, CAR T 세포에 의한 이러한 건강한 조직의 부수적 파괴는 중증 부작용 및 심지어 환자의 사망("표적 외 종양 독성")을 초래할 수 있다. 따라서, 잠재적 종양 외 표적 종양 독성을 해결하기 위해 효과적인 전략을 개발하고 CAR T 세포의 항종양 특이성을 개선하는 것이 필요하다. 표적 종양 외 독성이 감소된 CAR T 세포와 같은 세포 기반 암 요법에 대한 필요성이 존재한다.

발명의 내용

본 개시는, 무엇보다도, CAR T 세포 요법에서 표적 특이성을 개선하도록 변형된 키메라 항원 수용체(CAR), 및 CAR T 세포 요법에 순응하는 암 및 다른 병태의 치료에 대한 관련 핵산, 발현 벡터, 세포, 조성물 및 방법을 제공한다. 본 개시는 CAR 항원의 존재 하에 변형된, CD45 게이트인, CAR의 활성화를 적어도 부분적으로 억제함으로써, 그러한 방식으로 변형되지 않은 CAR에 대해 또는 변형되지 않은 CAR에 대해 CAR의 활성을 감소시키는 CAR에 대한 변형을 제공한다. 이러한 활성의 억제 및 감소는, CAR T 세포 요법 표적인 종양의 부위에서 발생하는 바와 같이, 변형된 CAR이 특정 프로테아제의 존재 하에 있을 때 부분적으로 또는 완전히 완화된다. 적어도 아래와 같은 본 개시의 양태 및 구현예가 본원에 개시된다. 또한, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 성분으로서 사용하기 위한 항-MUC16 CAR을 포함하는, 항-MUC16 CAR이 제공된다.

CD45는 T 세포 활성화를 조절하는 데 동적인 역할을 하는 포스파타아제이다 (1). 이러한 키나아제를 활성화시키는 다른 키나아제, 예를 들어, LCK 및 하류 TCR 신호전달을 탈포스포릴화함으로써 TCR 신호전달이 직접적으로 활성화되는 것으로 밝혀졌다 (2). CD45는 또한 CD3제타를 직접적으로 탈인산화할 수 있으며, 이는 TCR 신호 전달의 비활성화를 야기한다 (3).

따라서, 일 양태에서, 선택적으로 링커에 의해 효과기 엔티티에 연결된 CD45 동원 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 효과기 폴리펩티드가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 효과기 엔티티는 CD45에 의해 가역적으로 조절될 수 있다. 일부 구현예에서, 효과기 엔티티는 CD45 동원 도메인이 프로테아제 절단에 의해 프로테아제-활성화 CD45-게이트 효과기로부터 방출될 때 활성화된다. 일부 구현예에서, CD45 동원기는 링커에서

프로테아제 절단에 의해 방출된다. 일부 구현예에서, 효과기 엔티티는 키메라 항원 수용체(CAR)를 포함한다. 일부 구현예에서, 효과기 엔티티는 T 세포 수용체(TCR)를 포함한다. 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인(예를 들어, 항-CD45 scFv)은, 예를 들어, W02005/026210, W020131048804, W02017009473, W02020092654, EP1664122B1, 및 미국 특허 제6,106,834호에 기술되어 있는 CD45로부터 당업계의 통상적인 기술만을 사용하여 제조될 수 있다.

- [0011] 일 양태에서, 세포외 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 키메라 항원 수용체(CD45-게이트 CAR)가 본원에 제공되며, 여기에서 세포외 도메인은 CD45 동원 도메인, 적어도 하나의 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커, 및 항원 결합 도메인을 포함한다. 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 CD45에 의해 가역적으로 불활성화될 수 있는 적어도 하나의 신호전달 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 링커는 CD45 동원 도메인과 항원 결합 도메인 사이에 있다. 일 구현예에서, CD45 동원 도메인은 하나 이상의 링커를 포함한다. 일 구현예에서, CD45 동원 도메인은 중쇄 가변 도메인(VH) 및 경쇄 가변 도메인(VL)을 포함하는 항-CD45 항체를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 항-CD45 항체의 VH와 VL 사이에 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은, 예를 들어, 도메인 사이에 배치된 추가의 가요성 영역을 포함한다.
- [0012] 추가의 양태에서, 세포외 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 키메라 항원 수용체(CD45-게이트 CAR)가 본원에 제공되며, 여기에서 세포외 도메인은:
- [0013] CD45 동원 도메인,
- [0014] 항원 결합 도메인, 및
- [0015] CD45 동원 도메인의 카르복시 말단을 항원 결합 도메인의 아미노 말단에 연결하는 링커로서, 링커는 프로테아제에 의해 식별되는 적어도 하나의 프로테아제 절단 부위를 포함하는, 링커를 포함하고,
- [0016] 또한, 여기에서, 세포내 도메인은 CD45에 의해 가역적으로 불활성화될 수 있는 적어도 하나의 (예를 들어, 하나 이상의) 신호 전달 도메인을 포함한다.
- [0017] 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 항-CD45 항체 항원 결합 도메인, 항-CD45 나노바디, 항-CD45 scFv, CD45의 바이러스 단백질 결합체, CD45의 절단된 바이러스 단백질 결합체, 항-CD45 Fab, 항-CD45 카멜리드 VHH, CD45-결합 단백질, 내인성 CD45 결합체, 또는 절단된 내인성 CD45 결합체 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 CD45와 상호작용하는 펩티드 또는 단백질, 예를 들어, 전장 또는 절단된 UL11, 전장 또는 절단된 sec49K, 및 전장 또는 절단된 BTN3A1 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 절단된 BTN3A1, 예를 들어 서열번호 14 또는 서열번호 15의 아미노산 서열을 갖는 절단된 BTN3A1을 포함한다.
- [0018] 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 항-CD45 scFv를 포함한다. 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 항-CD45 항체 항원 결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 절단된 UL11, 절단된 sec49K, 및 절단된 BTN3A1 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 서열번호 3, 서열번호 4, 서열번호 5, 서열번호 6, 서열번호 12, 서열번호 13, 서열번호 14 또는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0019] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 BCMA, MUC16(CA125로도 알려짐), EGFR, EGFRvIII, MUC1, Flt-3, WT-1, CD20, CD23, CD30, CD38, CD70, CD33, CD133, MHC-WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, MHC-NY-ESO1, HER2(ERBB2), CAIX(탄산 탈수효소 IX), LIV1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, Claudin-18.2(Claudin-18A2, 또는 Claudin18 이소형 2), PSCA, DLL3(델타-유사 단백질 3, Drosophila Delta 상동체 3, Delta3), Mud 7(Mucin17, Muc3, Muc3), FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자좌 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1, NG25), PSMA, MSLN, 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43, RING 핑거 단백질 43)에 특이적으로 결합한다.
- [0020] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 MUC16에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 MUC16에 특이적으로 결합하고, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 11, 56, 75-79, 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하며, 이들 각각은 서열번호 1의 신호 서열을 갖거나 갖지 않을 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 MUC16에 특이적으로 결합하고, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 75의 아미노산 서열을 포함하며, 서열번호 1의 신호 서열을 갖거나 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 MUC16에 특이적으로 결합하고, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 76의 아미노산 서열을 포함하며, 서열번호 1의 신호 서열을 갖거나 갖지 않는다. 일부 구현예에서, 세포외 도메인은 서열번호 3,

4, 5, 6, 12, 13, 14, 15, 56, 및 56 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하며, 서열번호 1의 신호 서열을 갖지 않는다.

[0021] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 특정 유형의 종양에 의해 발현된 항원에 특이적으로 결합하고, 프로테아제 절단 부위는 동일한 유형의 종양이 발현하는 프로테아제에 의해 식별되고 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 (1) 종양에 의해 발현된 항원을 특이적으로 식별하고 이에 결합할 수 있고, (2) 종양이 분비하고/하거나 종양 미세환경에 존재하고/하거나 해당 환경에서 활성화된 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 CD45 동원 도메인-CAR 링커를 포함한다.

[0022] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 유방암 종양 항원 또는 결장직장암 종양 항원에 특이적으로 결합하고, 적어도 하나의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상은 uPA에 의해 식별되고 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 항원 결합 도메인은 자궁경부암, 유방암, 난소암 및 결장직장암 중 어느 하나의 항원 특성을 특이적으로 식별하고 이에 결합하며, 이의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 하나는 MMP-2 및/또는 MMP-9에 의해 식별되고 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 항원 결합 도메인은 유방암 및 난소암 중 어느 하나의 항원 특성을 특이적으로 식별하고 이에 결합하며, 이의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 하나는 마트립타아제에 의해 식별되고 절단될 수 있다.

[0023] 일부 구현예에서, 링커는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위 각각의 한쪽 또는 양쪽 말단에 GS 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, GS 서열은 글리신 및 세린 잔기로만 이루어진 폴리펩티드이다. 일부 구현예에서, 각각의 GS 서열은 일련의 연결된 GS 펩티드를 포함하고, GS 펩티드는, 예를 들어, 글리신 및 세린 잔기만을 포함하는 아미노산 서열을 갖는 펩티드, 예를 들어, 하나 이상의 글리신 잔기에 이어서 하나 이상의 세린 잔기를 포함하는 아미노산 서열을 갖는 펩티드, 예를 들어, GS, GGS, GGGGS(서열번호 184), 또는 GGGGS(서열번호 178)의 아미노산 서열을 갖는 펩티드이되, 연결된 GS 펩티드는 임의의 순서로 그리고 임의의 조합으로 연결된다. 일부 구현예에서, GS 서열은 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 GS 펩티드의 임의의 조합을 포함하거나, 1 내지 15개의 GS 펩티드를 임의의 순서 및 조합으로 포함한다.

[0024] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 링커는 15-100개 아미노산, 30-100개 아미노산, 15-75개 아미노산, 20-50개 아미노산, 20개 아미노산, 25개 아미노산, 30개 아미노산, 35개 아미노산, 40개 아미노산, 45개 아미노산, 또는 50개 아미노산, 또는 약 20개 아미노산, 약 25개 아미노산, 약 30, 약 35개 아미노산, 약 40개 아미노산, 약 45, 또는 약 50개 아미노산의 길이를 갖는다.

[0025] 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 32, 91-98, 103-105 또는 서열번호 106의 아미노산 서열을 포함하는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 53, 89, 또는 90의 아미노산 서열 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 8-10, 99-102, 107-120, 172-176 또는 서열번호 177의 아미노산 서열 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 2개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하고, 각각의 절단 부위는 다른 절단 부위 중 어느 하나와 동일하거나 상이하다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개, 또는 1 내지 15개이다. 일부 구현예에서, 링커가 2개 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 경우, 각각의 프로테아제 절단 부위는 하나 이상의 다른 절단 부위와 독립적으로 동일하거나 상이하다.

[0026] 일부 구현예에서, 링커는 하나의 프로테아제 절단 부위(예를 들어, 본원에 개시된 프로테아제 절단 부위 중 어느 하나, 예를 들어, 서열번호 32, 89-98 및 103-106 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 절단 부위)를 포함한다(서열번호 89 및 90은 각각 2개의 프로테아제 절단 부위, 즉 MMP2/9 부위 및 MTSP 부위를 갖는다). 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 32[LVPRGS] 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 91의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 92의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 93의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 94의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 95의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 96의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 97의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 98의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 103의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 104의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 103, 104, 105, 및 106 중 어느 하나의 아미노산을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 다수의 프로테아제 절단 부위(예를 들어, 공지되고/되거나 본원에 개시된 프로테아제 절단 부위

중 어느 하나, 예를 들어, 서열번호 32, 89-98 및 103-104) 중 어느 하나의 아미노산 서열을 갖는 절단 부위), 예컨대 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상의 프로테아제 절단 부위, 예를 들어, 최대 10개 또는 최대 15개의 프로테아제 절단 부위를 포함하고, 각각의 절단 부위는 다른 절단 부위 중 어느 하나와 동일하거나 상이하다. 일부 구현예에서, 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 또는 하나 둘 이상은 서열번호 32의 아미노산 서열(아미노산 서열 LVPRGS)을 포함한다. 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 하나 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 아미노산 서열은 서열번호 99-102, 172-177, 및 108-120 중 하나 또는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상)의 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커 아미노산 서열은 서열번호 89-98 및 103-106 중 하나의 아미노산 서열의 하나의 카피 또는 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6개 또는 그 이상)의 카피를 포함한다.

[0027]

일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위, 또는 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상은, 트롬빈, 트립신, 플라스민, 전립선-특이적 항원(PSA), 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제(uPA), 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체(uPAR), 매트릭스 금속단백분해효소(MMP), 마트립타아제(MT-SP1), 레구마인, 디스인테그린 및 금속단백분해효소(ADAM), 및 막관통 세린 프로테아제(TMPRSS) 중 하나 이상(예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 또는 15개, 또는 이들 값 중 임의의 2개 사이의 임의의 범위)에 의해 식별된다. 대안적으로, 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위를 식별하는 프로테아제, 또는 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상을 식별하는 프로테아제는, 트롬빈, 트립신, 플라스민, 전립선-특이적 항원(PSA), 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제(uPA), 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체(uPAR), 매트릭스 금속단백분해효소(MMP), 마트립타아제(MT-SP1), 레구마인, 디스인테그린 및 금속단백분해효소(ADAM), 막관통 세린 프로테아제(TMPRSS), 그랜자임 B, 활성화된 단백질 C, 카스파제, 카텝신, 키마제, 엘라스타아제, 구아니디노벤조아타아제, HtrA1, 인간 호중구 엘라스타아제, 락토페린, 마립신, NS3/4A, PACE4, 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), DESC1, DPP-4, FAP, 헵신, 마트립타아제-2, 분비 효소, 칼리크레인 관련 펩티다아제(KLK), 트립타아제 중 하나 이상, 또는 세린 프로테아제, 시스테인형 리소좀 프로테아제, 금속단백분해효소, 응고 인자 프로테아제, 또는 아스파르틸형 리소좀 프로테아제이다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 본원에 열거된 프로테아제 또는 프로테아제의 유형에 의해 절단되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위 또는 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상은 내인성 프로테아제에 의해 또는 중앙 미세환경에 존재하는 프로테아제에 의해 식별된다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위를 식별하거나, 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상을 식별하는 프로테아제는 중앙 미세환경에 존재하는 프로테아제이다.

[0028]

일부 구현예에서, 링커는, 예를 들어, 아미노로부터 카르복시 말단까지 및 카르복시로부터 아미노 말단까지, 절단 부위의 다음의 조합 중 어느 하나를 임의의 순서로 포함한다: 예를 들어, uPA 및 MMP, uPA 및 마트립타아제, MMP 및 마트립타아제, 마트립타아제 및 MMP 및 uPA. 일부 구현예에서, 링커는 가요성을 제공하도록 각각의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상의 하나의 말단 또는 양 말단에서 하나 이상의 스페이서 서열을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 각각의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상의 하나의 말단 또는 양 말단에서, 하나 이상의 GS 서열, 예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 GS 서열(예를 들어, 서열번호 52, 54, 57 중 하나 이상)을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, CD45-게이트 CAR은 본원에 개시된 링커(예를 들어, 서열번호 7-10, 99-102, 172-177, 108-120) 중 하나 이상, 예를 들어, 1, 2, 3, 4, 5, 15개, 또는 이들 값 사이의 임의의 정수, 또는 임의의 범위의 개수를 포함한다. 링커는, 예를 들어, CD45 동원 도메인, 예를 들어, 항-CD45 scFv, 및 항원 결합 도메인, 예를 들어, CAR의 항원 결합 도메인 사이에 배치될 수 있다. 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 scFv와 같은 항-CD45 항체를 포함하고, 링커는 CD45 결합 도메인의 VL과 VH 사이 또는 VH와 VL 사이에 배치될 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 본원에 개시된 바와 같은 53B6을 포함한다. 일부 구현예에서, GS 서열은 기능적 도메인 사이의 가요성을 생성하는 스페이서 서열을 제공한다. 동일하게 양호하게 기능할 수 있는 많은 가요성 서열이 당업계에 공지된 바와 같이, 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위의 측면에 있는 영역 중 하나, 또는 둘 모두의 영역, 또는 가요성을 제공하는 스페이서 서열은 GS 서열이 아니다. 예를 들어, Whitlow M. 등, An improved linker for single-chain Fv with reduced aggregation and enhanced proteolytic stability. *Protein Eng.* 1993 Nov;6(8):989-95. doi: 10.1093/protein/6.8.989. PMID: 8309948를 참조한다. 일부 구현예에서, 스페이서 서열은 가요성을 생성하며, 각각의 기능적 도메인의 활성을 방해하지 않는다. 일부 구현예에서, 링커는 임의의 적절한 길이, 예를 들어 15-100개 아미노산, 30-100개 아미노산, 20-80개 아미노산, 20-50개 아미노산, 또는 25, 30, 35, 40, 45, 50, 또는 55개 아미노산 길이, 또는 약 25개, 약 30개, 약 35개, 약 40개, 약 45개, 약 50개, 또는 약 55개 아미노산 길이일 수 있다.

[0029]

일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위 또는 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상은 세린 프로테아제, 시스테인형 리소좀 프로테아제, 아스파르틸형 리소좀 프로테아제 및 금속단백분해효소 중 하나 이상에 의해 식

별된다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위를 식별하거나, 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상을 식별하는 프로테아제는, 세린 프로테아제, 시스테인형 리소좀 프로테아제, 아스파르트릴형 리소좀 프로테아제 및 금속단백분해효소 중 하나 이상이다.

- [0030] 일부 구현예에서, 링커는 1 내지 15개 또는 1 내지 10개 또는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 절단 부위를 포함하며, 이들 각각은 하나 이상의 다른 절단 부위와 동일하거나 상이할 수 있고/있거나, 프로테아제 절단 부위 또는 부위들을 식별하는 프로테아제의 수는 1 내지 15개 또는 1 내지 10개이거나 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개이다.
- [0031] 일부 구현예에서, 링커는 아미노 GS 펩티드, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 펩티드, 및 카르복시 GS 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노 GS 펩티드(서열번호 52), 프로테아제 절단 부위를 포함하는 절단 펩티드(예를 들어, 서열번호 53), 및 카르복시 GS 펩티드(서열번호 54)를 포함하는, 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 동일한 아미노 및 카르복시 GS 펩티드 및 동일하거나 상이한 프로테아제 절단 부위를 포함하는 상이한 절단 펩티드를 포함한다.
- [0032] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 링커는 서열번호 9, 10, 102, 172-177 및 108-120 중 하나 이상의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 32, 89-98 및 103-104로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함하되, 선택적으로, 프로테아제 절단 부위의 수는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10개 또는 1 내지 15개이고, 링커가 하나 이상의 프로테아제 절단 부위를 포함할 경우, 각각의 프로테아제 절단 부위는 독립적으로 다른 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상과 동일하거나 상이하다.
- [0033] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 링커는, 어느 한쪽 끝 또는 양쪽 끝에, 및 이와 인접한, 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상, 하나 이상의 연속적인 GS 서열 세트를 포함하되, 각각의 GS 서열은 GS, GGS, GGG(서열번호 184), 또는 GGGG(서열번호 178)의 아미노산 서열을 가지며, 연속적인 GS 서열의 세트는 GS 서열을 임의의 조합으로 포함하며, 여기에서, 선택적으로, 연속적인 GS 서열의 세트는 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10개의 GS 서열의 임의의 조합을 포함하거나, 1 내지 15개의 GS 서열을 임의의 조합으로 포함한다. 이러한 연속적인 GS 서열 세트를 포함하는 링커의 예시적인 구현예는 서열번호 9, 10, 102, 172-177, 및 107-120을 포함한다.
- [0034] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 프로테아제 절단 부위를 포함하는 하나 이상의 링커를 포함하되, 각각의 링커는 서열번호 9, 10, 102, 172-177 및 107-120으로부터 독립적으로 선택되는 아미노산 서열을 가지며, 여기에서, 선택적으로, 링커의 수는 1, 2, 3, 4, 5개 또는 2 내지 10개 사이이다. 둘 이상의 링커를 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 예시적인 구현예는 서열번호 125-128 및 142-145를 포함한다.
- [0035] 일부 구현예에서, 세포외 도메인은 항원 결합 도메인과 막관통 도메인 사이에 줄기 도메인을 추가로 포함한다.
- [0036] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 활성화 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 공자극 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 활성화 도메인 및 공자극 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 ITAM-함유 도메인과 같은 활성화 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호 34의 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는 CD3 제타 도메인을 포함한다.
- [0037] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR에 사용하기 위한 세포내 신호 전달 도메인은, 예를 들어, 제한 없이, 항원 수용체 결합 후 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 T 세포 수용체 및 공수용체의 세포질 서열일 수 있고, 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열일 수 있다.
- [0038] 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 적어도 하나의 공자극 도메인을 포함하거나 이를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 공자극 도메인은, CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 예정사멸-1(PD-1), 유도성 T 세포 공자극제(ICOS), 림프구 기능 연관 항원-1(LFA-1(CD11a/CD18)), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD247, CD276(B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파(CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호 전달 림프구 활성화 분자(Signaling Lymphocytic Activation Molecules, SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, Toll 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFTR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7,

NKp80(KLRF1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8 알파, CD8 베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD1 Id, ITGAE, CD103, ITGAL, CD1 1a, LFA-1, IT GAM, CD1 1b, ITGAX, CD1 1c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD 18, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAMI(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRT AM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, LyI08), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 이들의 임의의 조합의 세포질 신호전달 영역 또는 도메인이다.

[0039] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 신호 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 CD8 신호 서열이다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 서열번호 1 또는 44의 아미노산 서열을 포함한다.

[0040] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 아미노산 서열은 서열번호 16-31 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열이거나 이를 포함하거나, 서열번호 16-31 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열이거나 이를 포함하지만, 신호 서열, 헤마글루티닌(HA) 태그, 및/또는 V5 태그 중 하나 이상이 결여된다.

[0041] 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 대안적인 양태에서, CD45 동원 도메인 자체는 하나 이상의 프로테아제 절단 부위(예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 프로테아제 절단 부위)를 포함하고, CD45 동원 도메인을 항원 결합 도메인에 결합시키는 링커는 프로테아제 절단 부위를 포함하지 않거나 하나 이상의 프로테아제 절단 부위(예를 들어, 본원에 개시된 바와 같은 프로테아제 절단 부위)를 포함한다. 일 구현예에서, 프로테아제 절단은 CD45 단백질의 단편에 부착된 CAR을 생성하고, 프로테아제 절단은 CAR 활성의 CD45-유도 억제를 부분적으로 또는 전체적으로 완화시킨다.

[0042] 또한, MUC16을 특이적으로 식별하고 이에 결합하는 CAR이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 항-MUC16 CAR은 서열번호 11, 75, 76, 77, 78, 및 79 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

[0043] 본 개시는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 T 세포 수용체(TCR)를 추가로 제공한다. 일 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 TCR은 변형된 TCR α , β , γ , 또는 δ 폴리펩티드를 포함하되, 변형은 프로테아제-절단가능 링커 펩티드에 의해 TCR α , β , γ , 또는 δ 폴리펩티드의 아미노 말단에 연결된 CD45 동원 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 TCR은 변형된 단쇄 TCR을 포함하되, 변형은 프로테아제-절단가능 링커 펩티드에 의해 단쇄 TCR의 아미노 말단에 연결된 CD45 동원 도메인을 포함한다. 일 구현예에서, 폴리펩티드는 CD45-TCR α , β , γ , 또는 δ 폴리펩티드이다. 일 구현예에서, 폴리펩티드는 CD45-단쇄 TCR이다. 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 CD45-게이트 TCR을 암호화하는 핵산이 본원에 제공된다.

[0044] 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 세포외 도메인을 암호화하는 핵산이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 암호화된 세포외 도메인은 본원에 개시된 CD45 동원 도메인과 같지만 이에 한정되지 않는 CD45 동원 도메인, 본원에 개시된 CAR과 같지만 이에 한정되지 않는 CAR의 세포외 도메인, 및 본원에 개시된 링커와 같지만 이에 한정되지 않는, CD45 동원 도메인의 카르복시 말단을 CAR 세포외 도메인의 아미노 말단에 연결하는 링커를 포함한다.

[0045] 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산이 본원에 제공된다.

[0046] 또한, 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는 핵산이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 본원에 개시된 바와 같은 항-MUC16 CAR이다. 일부 구현예에서, 폴리펩티드는 본원에 개시된 바와 같은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR이다.

[0047] 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 핵산을 포함하는 벡터가 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 벡터는 발현 벡터이다. 일 구현예에서, 벡터는 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노바이러스 관련 벡터, 렌티바이러스 벡터, 또는 이들의 임의의 조합이다.

[0048] 또 다른 양태에서, 조작된 세포, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 포함하는 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다.

[0049] 추가의 양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 핵산을 포함하는 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다.

[0050] 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 벡터를 포함하는 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다.

[0051] 다양한 구현예에서, 조작된 세포 중 어느 하나, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 어느 하나는 본원에 개시된 바와 같은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 기능적으로 발현한다. 다양한 구현예에서, 조작된

세포 중 어느 하나, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 어느 하나는 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 기능적으로 발현한다. 또한, 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 MUC16-특이적 CAR을 기능적으로 발현하는 조작된 세포, 예를 들어, 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다. 다양한 구현예에서, 조작된 세포 중 어느 하나, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 어느 하나는 단리된 세포이다.

[0052] 다양한 구현예에서, 조작된 세포, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산으로부터 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 기능적으로 발현한다. 다양한 구현예에서, 조작된 세포, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 CD45를 기능적으로 발현한다: 즉, 예를 들어, 세포의 내인성 CD45 유전자를 기능적으로 발현하거나, CD45를 암호화하고 세포 내로 도입된 외인성 핵산으로부터, CR45, 또는 CD45의 단편 또는 변이체를 기능적으로 발현한다. 다양한 구현예에서, 조작된 세포, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 항-MUC16 CAR을 암호화하는 핵산으로부터 본원에 개시된 항-MUC16 CAR을 기능적으로 발현한다. 일부 구현예에서, 항-MUC16 CAR은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 MUC16CAR이다.

[0053] 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는, 조작된 B 세포, 비만 세포, 골수 유래 식세포, T 세포, 예를 들어 알파/베타 및/또는 감마/델타 T 세포, 중앙 침윤 림프구(TIL), NK 세포, TCR 발현 세포, 수지상 세포, 또는 NK-T 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 자가 T 세포이고/이거나, 이로부터 유도된다. 일부 구현예에서, 세포는 자가 T 세포 또는 iPSC(유도 다능성 줄기 세포)이고/이거나, 이로부터 유도된다. 일부 구현예에서, 세포는 iPSC-유도 T 세포이고/이거나, 이로부터 유도된다.

[0054] 일 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포는 내인성 CD52 유전자 및 내인성 TCR 유전자, 예를 들어 TCR α 유전자 중 하나 이상의, 하나 이상의 게놈 변형을 포함하거나 추가로 포함한다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포는 T 세포이다.

[0055] 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 하나 이상을 포함하는 면역 세포의 집단이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 집단은, 약 또는 적어도 약 1×10^4 개, 약 또는 적어도 약 1×10^5 개, 약 또는 적어도 약 1×10^6 개, 약 또는 적어도 약 1×10^7 개, 또는 약 또는 적어도 약 1×10^8 개의 조작된 세포, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포를 포함하되, 선택적으로, 해당 집단은 조작된 세포, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포를 약 1×10^{10} 개 초과, 또는 약 1×10^9 개 초과, 약 5×10^9 개 초과로는 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 면역 세포의 집단은 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포를 풍부하게 갖는다. 다양한 구현예에서, 면역 세포의 집단은 적어도 50%, 예를 들어, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과,의 조작된 세포, 즉 T 세포, 예를 들어, 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 비만 세포, 및/또는 골수-유래 세포이다. 다양한 구현예에서, 면역 세포의 집단은 적어도 50%, 예를 들어, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과,의 조작된 T 세포이다.

[0056] 또 다른 양태에서, 조작된 세포, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포 또는 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 및 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함하는 조성물이 본원에 제공된다.

[0057] 또한, 암의 치료 또는 중앙 성장 또는 진행의 억제를 필요로 하는 대상체를 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에서 제공된 조작된 면역 세포, 예를 들어 T 세포 중 어느 하나의 용도가 본원에 제공된다. 또한, 의약으로서의 용도 및 CAR T 세포 요법에 의한 치료에 순응하는 임의의 질환 또는 병태의 치료에서의 용도를 위한, 본원에 제공된 조작된 면역 세포, 예를 들어 조작된 T 세포 중 어느 하나가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 암, 자가면역 질환 또는 감염이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 암의 형태이다.

[0058] 또 다른 양태에서, 환자에서 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 전술한 방법의 일 구현예에서, 조작된 면역 세포는 환자 이외의 공여자로부터 유래된 동종이형 조작된 면역 세포이다.

[0059] 또 다른 양태에서, 환자에서 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포의 집단을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 전술한 방법의 일 구현예에서, 조작된 면역 세포의 집단은 환자 이외의 공여자로부터의 하나 이상의 동종이형 조작된 면역 세포로부터 유래된다.

- [0060] 또 다른 양태에서, 환자에서 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 전술한 방법의 일 구현예에서, 조성물은 환자 이외의 공여자로부터 유래된 하나 이상의 조작된 동종이형 면역 세포를 포함한다.
- [0061] 환자에서 병태를 치료하는, 본원에 개시된 방법의 구현예에서, 병태는 CAR T 세포 요법에 의한 치료에 순응하는 임의의 질환 또는 병태일 수 있다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 암, 자가면역 질환 또는 감염이다. 일부 구현예에서, 질환 또는 병태는 암의 형태이다. 일부 구현예에서, 암은 혈액암 또는 비-고형 종양이다. 일부 구현예에서, 암은 고형 암이다 또는 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 암은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호산구성 백혈병(CEL), 골수이형성증 증후군(MDS), 비호지킨 림프종(NHL), 또는 다발성 골수종(MM)인 혈액암이다. 일부 구현예에서, 암은, 담도암, 방광암, 뼈 또는 연조직 암종, 뇌종양, 유방암, 자궁 경부암, 결장암, 결장직장 선암종, 대장암, 데스모이드 종양, 배아암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 위 선암종, 교모세포종 다형, 부인과 종양, 두경부 편평 세포 암종, 간암, 폐암, 악성 흑색종, 골육종, 난소암, 췌장암, 췌관 선암종, 원발성 성상세포 종양, 원발성 성상세포 종양, 원발성 갑상선암, 전립선암, 신장암, 신장 세포 암종, 횡문근 육종, 피부암, 연조직 육종, 고환 생식 세포 종양, 요로상피암, 자궁 육종, 또는 자궁암인 고형 암이다.
- [0062] 또 다른 양태에서, CAR T 세포의 종양 외 표적 독성을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 종양 외 표적 독성은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 종양 외 독성보다 낮으며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.
- [0063] 또 다른 양태에서, CAR T 세포 또는 CAR T 세포 요법의 효율을 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 효율은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 효율보다 크며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.
- [0064] 또 다른 양태에서, CAR T 세포 요법의 효능을 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 효능은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 효능보다 크며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.
- [0065] 또 다른 양태에서, 고형 종양에 대한 CAR T 세포 요법의 효능을 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 고형 종양을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 고형 종양에 대한 효능은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 고형 종양에 대한 효능보다 크며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.
- [0066] 또 다른 양태에서, CAR T 세포 요법의 부작용의 발생을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 부작용의 발생은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 부작용의 발생보다 낮으며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.
- [0067] 또 다른 양태에서, CAR T 세포에서 CD45 및 CD45-게이트 CAR의 가역적 공동국소화에 영향을 미치는 방법이 본원에 제공되며, CAR T 세포 표면 상에서 CD45 단백질에 결합하는 CD45-게이트 CAR 동원 도메인을 포함하는 가역적 공동국소화는, 공동국소화를 야기하며, 이러한 결합 및 공동국소화는 CD45-게이트 CAR의 링커에서 프로테아제 절단 부위를 절단하는 프로테아제에 의해 파괴될 수 있으며, 이에 의해 공동국소화를 가역화시키며, 상기 방법

은:

- [0068] (a) CD45를 발현하는 T 세포를 제공하는 단계,
- [0069] (b) 본원에 개시된 프로테아제 활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산을 T 세포 내로 도입하는 단계,
- [0070] (c) CD45 및 CAR 둘 모두가 세포 표면에서 기능적으로 발현되는 조건 하에서 T 세포를 유지하는 단계를 포함하며,
- [0071] 이를 통해 CAR T 세포 표면 상에서 CD45 단백질에 결합하는 CD45-게이트 CAR 동원 도메인 및 CAR 및 CD45 단백질의 공동국소화를 생성하며, 이러한 공동국소화는 CD45-게이트 CAR 링커에서 프로테아제 절단 부위를 절단함으로써 역전될 수 있고, 여기에서 절단은 링커에 의해 CD45-게이트 CAR 동원 도메인에 더 이상 연결되지 않는 기능성 CAR을 생성한다.
- [0072] 또 다른 양태에서, CAR T 세포에서 CD45 단백질에 의한 CAR 활성화의 가역적인 감소에 영향을 미치는 방법이 본원에 제공되며, CAR T 세포 표면 상에서 CD45 단백질에 결합하는 CD45-게이트 CAR 동원 도메인을 포함하는 CAR 활성화의 가역적인 감소는, CD45에 의한 키메라 항원 수용체의 불활성화를 초래하고, 이러한 불활성화는 CD45-게이트 CAR의 링커에서 프로테아제 절단 부위를 절단하는 프로테아제에 의해 파괴될 수 있으며, 그 결과 키메라 항원 수용체와 CD45 단백질의 해리가 발생하고 CD45에 의한 키메라 항원 수용체의 불활성화가 종료되며, 상기 방법은:
- [0073] (a) CD45를 발현하는 T 세포를 제공하는 단계,
- [0074] (b) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산을 T 세포 내로 도입하는 단계,
- [0075] (c) CD45 및 CAR 둘 모두가 세포 표면에서 기능적으로 발현되는 조건 하에서 T 세포를 유지하는 단계를 포함하며,
- [0076] CAR T 세포 표면 상에서 CD45 단백질에 결합하는 CD45-게이트 CAR 동원 도메인, CAR과 CD45 단백질의 결합, 및 CD45 단백질에 의한 CAR의 활성화 감소를 초래하며, 이러한 활성화 감소는 CD45-게이트 CAR의 링커에서 프로테아제 절단 부위를 절단하는 프로테아제에 의해 역전될 수 있으며, 이에 의해 CAR과 CD45 단백질의 결합이 종료되고 CD45 단백질의 CAR 활성화 감소 또는 억제가 종료되며, 여기에서 절단은 링커에 의해 더 이상 CD45-게이트 CAR 동원 도메인에 연결되지 않는 기능적 CAR을 생성한다.
- [0077] 또 다른 양태에서, 프로테아제-풍부 종양 미세환경을 특징으로 하는 종양을 갖는 환자를 CAR T 세포 요법으로 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, CAR T 세포 활성화는 프로테아제-풍부 종양 미세환경 내에서보다 프로테아제-풍부 종양 미세환경 외부에서 더 낮다.
- [0078] 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 CAR을 포함하는 CAR T 세포의 세포독성 활성을 조절하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 CAR T 세포를 CAR T 세포의 CD45와 연관시킴으로써 CAR T 세포의 세포독성 활성을 억제하는 단계, 및 프로테아제 절단 부위를 식별 및 절단하는 프로테아제에 CAR T 세포를 대상화하고/하거나 노출시킴으로써 CAR T 세포의 세포독성 활성을 활성화하는 단계를 포함한다.
- [0079] 본원에 개시된 환자에서 병태를 치료하는 방법의 구현예에서, 세포, 세포 집단 또는 조성물은 대상체에게 한 번에 투여될 수 있거나, 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 이상 간격을 둔 2회 이상으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 장애는 바이러스 질환, 박테리아 질환, 암, 염증성 질환, 면역 질환, 또는 노화 관련 질환일 수 있다.
- [0080] 또한, MUC16("MUC16-특이적 CAR" 또는 "항-MUC16 CAR" 또는 "MUC16 CAR")에 결합하는 키메라 항원 수용체(CAR)가 본원에 제공된다. T 세포에서의 MUC16 특이적 CAR의 발현은 MUC16과의 접촉 시 T 세포를 활성화시키는 데 효과적임이 입증되었다. 본원에 제공된 MUC16 특이적 CAR은 인간 MUC16에 결합하고 MUC16-발현 세포와의 접촉 시 세포독성 활성을 나타낸다.
- [0081] 따라서, 또 다른 양태에서, 세포의 리간드-결합 도메인, 제1 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 MUC16 특이적 키메라 항원 수용체(CAR)가 본원에 제공되며, 여기에서 세포의 도메인은 MUC16의 세포의 도메인에 결합하는 단쇄 가변 단편(scFv)을 포함한다.
- [0082] MUC16 특이적 CAR의 세포의 도메인은 scFv를 포함하되, scFv는 중쇄 가변(VH) 영역 및 경쇄 가변(VL) 영역을 포

함하고, VH 및 VL 영역은 MUC16에 대해 특이적인 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 각각 포함한다.

- [0083] 일부 구현예에서, VH 영역은 (i) 서열번호 60 또는 63에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 61 또는 64에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VH 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 (iii) 서열번호 62 또는 65에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VH 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함하고/하거나; VL 영역은 (i) 서열번호 66 또는 69에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VL 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 67 또는 70에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VL 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 (iii) 서열번호 68 또는 71에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VL 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함한다.
- [0084] 일부 구현예에서, scFv를 포함하는 MUC16 특이적 CAR이 제공되며, 여기에서 scFv는 서열번호 58에 나타난 서열을 갖는 VH 영역을 포함한다.
- [0085] 일부 구현예에서, scFv를 포함하는 MUC16 특이적 CAR이 제공되며, 여기에서 scFv는 서열번호 59에 나타난 서열을 갖는 VL 영역을 포함한다.
- [0086] 일부 구현예에서, VH 영역 및 VL 영역을 포함하는 scFv를 포함하는 MUC16 특이적 CAR이 제공되며, 여기에서 VH 영역은 서열번호 58에 나타난 서열을 가지며, VL 영역은 서열번호 59에 나타난 서열을 갖는다.
- [0087] 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 58에 나타난 서열을 포함하거나, CDR 내에 있지 않는 잔기에서 하나 또는 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함하고/하거나, VL 영역은 서열번호 59에 나타난 서열을 포함하거나, CDR 내에 있지 않는 잔기에서 하나 또는 여러 개의 보존적 아미노산 치환을 갖는 이의 변이체를 포함한다.
- [0088] 일부 구현예에서, VH 영역은 서열번호 58에 나타난 아미노산 서열을 포함하고, VL 영역은 서열번호 59에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.
- [0089] 일부 구현예에서, 각각의 CDR은 Kabat 정의, Chothia 정의, Kabat 정의와 Chothia 정의의 조합, AbM 정의, 또는 CDR의 접촉 정의에 따라 정의된다.
- [0090] 일부 구현예에서, MUC16 특이적 CAR 세포내 신호전달 도메인은 CD3ζ 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, MUC16 특이적 CAR은 제2 세포내 신호전달 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 제2 세포내 신호전달 도메인은 4-1BB 도메인을 포함한다.
- [0091] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 MUC16 특이적 CAR은 세포외 리간드 결합 도메인과 제1 막관통 도메인 사이에 줄기 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 줄기 도메인은 CD8α 힌지, IgG1 힌지, 및 FcγRIIIα 힌지로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 줄기 도메인은 인간 CD8α 힌지, 인간 IgG1 힌지, 또는 인간 FcγRIIIα 힌지이다.
- [0092] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 MUC16 특이적 CAR은 하나 이상의 단클론 항체에 특이적인 하나 이상의 에피토프 또는 미모토프를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단클론 항체에 특이적인 하나 이상의 에피토프 또는 미모토프는 CD20 에피토프 또는 미모토프를 포함한다. 일부 구현예에서, CD20 에피토프 또는 미모토프는 서열번호 50 또는 서열번호 51에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.
- [0093] 일부 구현예에서, MUC16 특이적 CAR은 신호 서열의 유무와 상관없이 서열번호 11, 75, 76, 77, 78 및 79 중 어느 하나에 나타난 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, MUC16 특이적 CAR은 신호 서열의 유무와 상관없이, 서열번호 75에 나타난 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, MUC16 특이적 CAR은 신호 서열의 유무와 상관없이, 서열번호 76에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.
- [0094] 일부 구현예에서, 제1 막관통 도메인은 CD8α 사슬 막관통 도메인을 포함한다.
- [0095] 일부 구현예에서, MUC16 특이적 CAR은 MUC16에 특이적이지 않은 또 다른 세포외 리간드 결합 도메인을 포함할 수 있다.
- [0096] 일부 구현예에서, 세포외 리간드 결합 도메인(들), 제1 막관통 도메인, 및 세포내 신호 전달 도메인(들)은 하나의 폴리펩티드 상에 있다.
- [0097] 일부 구현예에서, CAR은 제2 막관통 도메인을 포함할 수 있으며, 여기에서 제1 막관통 도메인 및 세포외 리간드 결합 도메인(들)은 제1 폴리펩티드 상에 있고, 제2 막관통 도메인 및 세포내 신호전달 도메인(들)은 제2 폴리펩티드 상에 있다. 예시적인 구현예에서, 제1 막관통 도메인은 고친화성 IgE 수용체(FcεRI)의 α 사슬로부터의

막관통 도메인을 포함하고, 제2 막관통 도메인은 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ 의 γ 또는 β 사슬로부터의 막관통 도메인을 포함한다.

- [0098] 일부 구현예에서, CAR은 공자극 분자로부터의 세포내 신호전달 도메인에 융합된 제3 막관통 도메인을 포함하는 제3 폴리펩티드를 포함할 수 있으며, 여기에서 제3 막관통 도메인은 $\text{Fc}\epsilon\text{RI}$ 의 γ 또는 β 사슬로부터의 막관통 도메인을 포함한다.
- [0099] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 MUC16 특이적 CAR을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 단리된 폴리뉴클레오티드가 본원에 제공된다.
- [0100] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 MUC16 특이적 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함하는 발현 벡터가 본원에 제공된다.
- [0101] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 MUC16 특이적 CAR을 그의 세포 표면 막에서 발현하는 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 MUC16에 특이적이지 않은 또 다른 CAR을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 자살 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 자살 폴리펩티드는 RQR8이다.
- [0102] 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 염증성 T-림프구, 세포독성 T-림프구, 조절 T-림프구, 또는 헬퍼-T 림프구로부터 유래된다. 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 염증성 T-림프구, 세포독성 T-림프구, 조절 T-림프구, 또는 헬퍼-T 림프구이다.
- [0103] 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 하나 이상의 내인성 유전자의 파괴를 포함할 수 있으며, 여기에서 내인성 유전자는 TCR α , TCR β , CD52, 글루코코르티코이드 수용체(GR), 테옥시시딘 키나아제(dCK), 또는 프로그램화 사멸-1(PD-1)과 같은 면역 관문 단백질을 암호화한다.
- [0104] 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 건강한 공여자로부터 획득된다. 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 질환 또는 장애를 앓고 있는 개체로부터 획득된다.
- [0105] 또 다른 양태에서, 의약으로서의 용도를 위한, 본원에 기술된 바와 같은 MUC16 특이적 CAR을 그의 세포 표면 막에서 발현하는 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다. 또 다른 양태에서, 의약으로서의 용도를 위한 MUC16 특이적 항체가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 면역 세포를 발현하는 MUC16 특이적 CAR 또는 MUC16 특이적 항체를 포함하는 의약은 MUC16 관련 질환 또는 장애의 치료에 사용하기 위한 것이다.
- [0106] 일 양태에서, 본원에 기술된 MUC16 특이적 CAR을 발현하는 조작된 면역 세포를 포함하는 세포의 집단이 본원에 제공되며, 여기에서 (ii) 상기 세포 집단은 줄기 세포 기억 및 중앙 기억 세포를 20%, 30% 또는 40% 초과 백분율로 포함하고/하거나, (iii) 상기 세포 집단은 MUC16 발현 세포의 용해 백분율을 10%, 20%, 30% 또는 40% 초과로 달성한다.
- [0107] 또 다른 양태에서, 본원에 기술된 MUC16 특이적 CAR 중 어느 하나를 발현하는 면역 세포를 조작하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은: 면역 세포를 제공하는 단계; 및 상기 MUC16 특이적 CAR을 암호화하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오티드를 세포 내에 도입하는 단계를 포함하고; 이에 의해 상기 면역 세포는 상기 MUC16 특이적 CAR을 발현한다.
- [0108] 일부 구현예에서, 상기 방법은 면역 세포를 제공하는 단계; 상기 MUC16 특이적 CAR을 암호화하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오티드를 세포 내에 도입하는 단계; 및 MUC16에 특이적이지 않은 CAR을 암호화하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오티드를 도입하는 단계를 포함한다.
- [0109] 또 다른 양태에서, MUC16 연관 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에서 기술된 바와 같은 MUC16 특이적 CAR을 표면에서 발현하는 면역 세포를 제공하는 단계; 및 상기 면역 세포를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 본 개시는 또한 MUC16 연관 질환 또는 장애를 앓고 있는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은 본원에 기술된 MUC16 특이적 항체를 제공하는 단계 및 상기 항체를 상기 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0110] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 MUC16 특이적 CAR을 발현하는 조작된 면역 세포를 포함하는 약학적 조성물이 본원에 제공된다. 다른 구현예에서, 본 개시는 본원에 기술된 MUC16 특이적 항체 중 어느 하나를 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.
- [0111] 또 다른 양태에서, 대상체에서 MUC16을 발현하는 악성 세포와 연관된 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 조작된 면역 세포를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하

는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 병태는 암이다.

- [0112] 또 다른 양태에서, MUC16을 발현하는 악성 세포를 가진 대상체에서 종양 성장 또는 진행을 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 조작된 면역 세포 또는 본원에 기술된 바와 같은 MUC16 특이적 항체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0113] 또 다른 양태에서, 대상체에서 MUC16을 발현하는 악성 세포의 전이를 억제하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 조작된 면역 세포 또는 본원에 기술된 바와 같은 MUC16 특이적 항체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0114] 또 다른 양태에서, MUC16을 발현하는 악성 세포를 가진 대상체에서 종양 퇴행을 유도하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 기술된 바와 같은 조작된 면역 세포 또는 본원에 기술된 바와 같은 MUC16 특이적 항체를 포함하는 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0115] 일부 구현예에서, 상기 방법 중 어느 하나는, 예를 들어 단클론 항체 및/또는 화학요법제와 같은 하나 이상의 추가 요법을 투여하는 단계를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 단클론 항체는, 예를 들어, 항-PD-1 항체 또는 항-PD-L1 항체와 같은 관문 억제제에 결합하는 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 상기 방법 중 어느 하나는 수용체 티로신 키나아제 억제제, mTOR 억제제, 후성적 조절제, 프로테아좀 억제제, 레날리도미드와 같은 면역조절제, 헤지호그 억제제 또는 이소시트레이트 탈수소효소(IDH) 억제제를 대상체에게 투여하는 단계를 추가로 포함한다.

도면의 간단한 설명

- [0116] 도 1a-1b. 도 1a(좌측)는 예시적인 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR에 대한 잠재적 작용 메커니즘을 도시한다. T 세포의 세포막에서, 예를 들어, 링커 펩티드는 CD45 동원자 도메인을 CAR에 테터링(즉, 결합 또는 연결)한다. 링커 펩티드는 적어도 하나의 프로테아제 부위를 포함한다. 동원자는 CD45 단백질을 식별하고 이에 결합함으로써, CAR 및 CD45 단백질을 서로에 대해 비교적 근접하게 보유한다. 이러한 근접성은 CD45가 CD3제타 도메인을 불활성화할 수 있게 한다. 따라서, CAR 활성화는 링커 펩티드가 온전한 한, 표적 항원에 결합할 때에도 감소된다. 프로테아제가 링커 펩티드를 절단하는 경우(도 1a, 우측)(예를 들어, CAR T 세포가 링커에서 프로테아제 부위를 식별하는 프로테아제를 발현하는 종양의 환경에 있는 경우), CAR은 CD45로부터 "방출되고" CD45에 의해 불활성화되는 것을 중단한다. 따라서, CAR T 세포는 표적 종양 부근에서 주로 선택적으로 활성화 되고, 이에 따라 종양 외 표적 독성을 감소시킨다. 도 1b는 예시적인 CAR들/CAR 구조체의 도메인의 개략도를 도시한다. 상부: 예시적인 CAR 프리단백질은 CD8 신호 서열 및 CAR 폴리펩티드를 포함한다. 하부: 예시적인 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 프리단백질은 CD8 신호 서열, 선택적인 헤마글루티닌(HA) 태그, CD45 동원자 도메인, 트롬빈 프로테아제 절단 부위의 측면에 위치하는 글리신-세린(GS) 풍부 서열을 포함하는 링커, 및 CAR을 포함한다.

도 2a-2b. 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 벡터를 포함하는 CAR T 세포는 이식유전자 단백질을 성장시키고 발현한다. T 세포는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR(CD45-게이트1-TMB-53B6, CD45-게이트2-TMB-53B6)을 암호화하는 벡터, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR(CD45-게이트1-TMB-53B6, CD45-게이트2-TMB-53B6)을 암호화하는 벡터, 또는 절단 불가능한 링커(CD45-게이트1-GS-53B6, CD45-게이트2-GS-53B6)를 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 유사체를 암호화하는 벡터로 형질도입하였다. 절단가능 단백질의 링커는 다음을 포함하였다: GS-영역-트롬빈 절단 부위-V5 펩티드-트롬빈 절단 부위-GS-영역. 절단 불가능 단백질의 링커는 다음을 포함하였다: GS-영역-V5 펩티드-GS-영역. 도 2a. 생성 8차 및 15일차에서의 CAR+ 세포의 백분율. 도 2b. 생성 15일차에서의 세포 수. NTD, 형질도입되지 않음.

도 3a. 도 2a-2b의 CAR T 세포를 트롬빈에 노출시키면 절단가능한 CAR에서의 V5 태그의 검출을 감소시켰지만, 절단 불가능한 CAR에서는 그렇지 않았다. 도 3b. 가용성 MUC16에 결합하는 도 2a-2b의 CAR T 세포의 능력은 CD45 게이트의 유무에 크게 영향을 받지 않았다.

도 4a-4b. CD45 게이트의 억제 활성을 평가하기 위해 사용된 세포독성 검정의 결과. 검정은 트롬빈 또는 다른 외인성 단백질이 존재하지 않는 R10 배지에서 수행되었다. 도 4a. 0vcar3(MUC16^{hi}), 1차 라운드 - 48H 세포독성. 도 4b. 0vcar3(MUC16^{hi}), 2차 라운드 - 2x48H 세포독성. NTD: 형질도입되지 않음; 0vcar3(MUC16^{hi}): 고밀도의 표적 항원 MUC16을 발현하는 세포주.

도 5a-5b. CD45 게이트의 억제 활성을 평가하기 위해 사용된 세포독성 검정의 결과. 검정은 트롬빈 또는 다른

외인성 단백질이 존재하지 않는 R10 배지에서 수행되었다. 도 5a. Cov644(MUC16^지), 1차 라운드 - 48H 세포독성. 도 5b. Cov644(MUC16^지), 2차 라운드 - 2x48H 세포독성. NTD: 형질도입되지 않음; Cov644(MUC16^지): 저밀도의 표적 항원 MUC16을 발현하는 세포주.

도 6a-6b. CD45 게이트 억제 활성의 가역성을 평가하기 위해 사용된 세포독성 검정의 결과. 검정은 무혈청 배지에서 수행되었다. 검은색 막대: 프로테아제 부재. 흰색 막대: 프로테아제(트롬빈) 존재. E:T: 효과기 세포 수 대 표적 세포 수의 비율; NTD: 형질도입되지 않음.

도 7a. MUC16 단백질을 표적화 하는 53B6 scFv를 함유하는 렌티바이러스 전달 벡터를 사용하여 2개의 상이한 T 세포 공여자로부터의 53B6 CAR T 세포를 성공적으로 생성하였다. CAR+ T 세포 집단을 유세포 계측법을 사용하여 제조함 MUC16 단백질(SEA1-4)로 검출하였다. 도 7b. 표현형은 CAR+ T 세포 집단 내에서의 CD62L 및 CD45RO 발현에 따라 다음과 같이 할당되었다: 줄기 세포 기억(Tscm; CD45RO-/CD62L+), 중앙 기억(Tcm; CD45RO+/CD62L+), 효과기 기억(Tem; CD45RO+/CD62L-), 효과기 세포(Teff; CD45RO-/CD62L-). SEA = 정자 단백질, 엔테로키나아제, 아그린; EV: 빈 벡터.

도 8a-8c. 상이한 MUC16 표면 단백질 발현 수준(괄호로 표시됨)을 갖는 1×10^7 개의 루시페라아제 발현 난소 표적 세포(OVCAR3, COV644, FUOV1)를 다양한 효과기:표적(E:T) 비율로 72시간 동안 53B6 CAR+ T 세포와 함께 공동 배양하였다. 또한, 빈 벡터(EV) 대조군 T 세포를 연구에 포함시켰다. T 세포에 노출된 후의 표적 세포 생존율을 표적 세포 단독과 비교하여 결정하였다.

도 9a-9b. 1×10^7 개의 루시페라아제-발현 OVCAR3 표적 세포를, T 세포가 2-3일마다 신선한 표적 세포에 노출되는 연속 사멸 검정에서 1:1의 효과기:표적(E:T) 비율로 53B6 CAR+ T 세포와 함께 공동 배양하였다. 또한, 빈 벡터(EV) 대조군 T 세포를 연구에 포함시켰다. T 세포에 노출된 후의 표적 세포 생존율을 표적 세포 단독과 비교하여 결정하였다. 제시된 데이터는 2개의 상이한 공여자로부터의 53B6 CAR T 세포의 활성이다.

도 10a-10b. 53B6 항-MUC16 CAR T 세포는 2개의 상이한 동소 난소 종양 모델에 대한 항종양 활성을 나타낸다. NSG 마우스(n = 5)에 3×10^6 개의 루시페라아제-표지된 OVCAR3(도 10a) 또는 COV644(도 10b) 세포를 복강내(IP) 주사하고, 14일 후, 1×10^6 개 또는 3×10^6 개의 53B6 CAR+ T 세포를 각각 IP 주사하였다. 종양 부담을 생물발광으로 모니터링하였으며, 해당 결과는 두 모델 모두에서의 항종양 활성을 입증하였다. 또한, 빈 벡터(EV) 대조군 T 세포를 연구에 포함시켰다. LOD = 검출 한계, 비-종양 보유 마우스의 생물발광 이미징에 기초함.

도 11. 예시적인 CD45-게이트 CAR 구조체의 개략도. TPS3, TPS4 등은 표 2에 나타난 바와 같이 다양한 길이의 링커(예를 들어, TPS6 20aa, TPS6 25aa 등)를 지칭함; MMP = 매트릭스 메탈로프로테이나제; uPA = 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제(uPA); √는 표시된 부위의 존재를 나타냄; 53B6vL과 41BB ICD 사이의 흰색 직사각형은 막관통 및 힌지 영역을 나타냄.

도 12a-12b. 신규 CD45-게이트 CAR T 세포의 생성. TPS 링커의 선별적 패널을 함유하는 CD45-게이트 CAR T 세포를 실시예 2에 기술된 방법에 따라 유세포 계측법을 사용하여 성공적으로 생성하고 특성화하였다. CAR T 세포의 자가 활성화 및 기억 표현형은 또한 유세포 계측법을 사용하여 각각 9일차 및 14일차에 CD45/41BB 및 CD45RO/CD62L의 발현을 분석함으로써 결정하였다. 도 12a. CAR 형질도입의 백분율은 모든 CD45-게이트 CAR T 세포에 걸쳐 유사하다. 도 12b. T 세포의 전반적인 증식은 모든 클론에서 유사하게 유지되고, 비-형질도입 대조군(NTD)과 유사하였으며, 명백한 동족 살해가 없음을 나타냈다. 도 12c. 전반적으로, CD45-게이트 CAR T 세포는 네이키드 CAR T 세포보다 더 높은 백분율의 줄기 세포 기억 하위집합(CD45RO-/CD62L+)을 나타낸다. 도 12d. CD45-게이트 CAR T 세포는 네이키드 CAR T 세포보다 적은 긴장성 신호전달(예를 들어, CD25+/41BB+)을 나타내며, 이는 T 세포 탈진을 조절하는 데 있어서의 CD45-게이트 CAR의 잠재적 이점을 시사한다. 도 12a-12d의 모든 절단가능 링커는 45개 아미노산의 길이를 가지며, 이들의 서열(예를 들어, TPS3(45 aa), TPS4(45aa), TPS6(45 aa))은 표 2에 제시되어 있다. TPS3(45aa)은 서열번호 9와 동일한 아미노산 서열을 가지며, 이는 표 2에서 "GSTPS1(45 aa)"로 지칭된다("TPS1"로도 알려져 있음).

도 13a-13b. 상이한 TPS 링커를 함유하는 CD45-게이트 CAR T 세포를 생성하였다. 도 13a. CAR 형질도입의 백분율은 TPS10을 제외한 모든 TPS 링커에 대해 유사하다. 도 13b. CD45-게이트는 명백한 동족 살해를 야기하지 않는다. 도 13c. CD45-게이트 CAR은 비-형질도입 T 세포 및 53B6(항-MUC) CAR(비-CD45-게이트)로 형질도입된 T 세포보다 더 많은 줄기 세포 기억 표현형을 나타낸다. 도 13d. CD45-게이트 CAR은 더 높은 평균 형광 강도를 나

타내지만(MFI, 상단 패널), 53B6으로 형질도입된 T 세포보다 적은 긴장성 신호전달을 나타낸다(하단 패널). 도 13a는 유세포 계측의 결과를 나타낸다. 도 13a-13d의 모든 절단가능한 링커는 45개 아미노산의 길이를 갖는다.

도 14a-14e. 시약 세포주의 생성 및 분석. 표적 세포를, 난소암 세포주 OVCAR3, 유방암 세포주 MDA-MB-231, 및 폐 종양 세포주 NCI-H292를 포함하는, 종양 연관 프로테아제에 대해 양성인 3개의 세포주에 기초하여, 사내에서 개발하였다. 도 14a. 각 세포주에 대한 마트립타아제(3 μ g/mL에서 사용된 항-마트립타아제 항체: R&D Systems Cat. No. BAF3946)의 표면 발현을 확인하는 유세포 분석 결과. 수직 축: 부위 산란 면적(SSC-A). 도 14b. 표면-발현된 마트립타아제 활성을, 실시예 1에 기술된 바와 같이, 마트립타아제 절단가능 링커 TPS6 45aa를 통해 Muc16 CAR 53B6의 N-말단에 부착된 V5 태그의 검출을 통해 평가하였다. V5 신호가 OVCAR3, MDA MB 231 및 H292의 Muc16 CAR 신호와 일치한다는 사실로 입증된 바와 같이, 마트립타아제 발현에도 불구하고 시험관 내에서 최소의 프로테아제 활성이 검출되었다. 이는 V5가 마트립타아제에 의해 절단되지 않음을 나타낸다. 제조한 인간 마트립타아제는 V5 신호를 절단하였다. 도 14c. 유세포 계측법에 의한, CAR 표적 세포로서 사용하기 위한 2개의 추가 세포주 H292-Muc16 및 MDA MB 231-Muc16에 대한 표적 단백질 MUC16의 발현의 검증. 도 14d. 각 세포주에 대해 조건화된 배지에서 가용성 우로키나아제(uPA) 분비를 검출하는, ELISA 키트(R7D, DUPA00) 결과. 도 14e 표적 세포 및 프로테아제 발현의 요약 표.

도 15a-15f. TPS3 및 TPS4는 Jurkat NFAT 리포터 검정에서 내인성 프로테아제(-마트립타아제)에 대한 반응을 나타내는 반면, TPS6은 외인성 마트립타아제(+마트립타아제)에 주로 반응한다. CD45-게이트CAR를 암호화하는 렌티 바이러스로 형질도입된 Jurkat-NFAT-루시페라아제 리포터 세포주를 사용하여 내인성 마트립타아제 단독(-마트립타아제)의 존재 하 또는 외인성 마트립타아제(+마트립타아제)의 존재 하에서의 CD45-게이트 CAR의 활성을 평가하였다. MUC16 양성 표적 세포에 대한 노출은 53B6 CAR의 활성화를 유도한 반면, 절단 불가능 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR로는 활성화가 검출되지 않았다. 그러나, 활성화는 내인성 또는 외인성 프로테아제에 노출 시 절단 가능한 링커를 통해 복원될 수 있다. TPS3 및 TPS4는 Jurkat NFAT 리포터 검정에서 내인성 프로테아제에 대한 반응을 나타내는 반면, TPS6은 외인성 마트립타아제에 주로 반응한다. 도 15a-15c의 모든 절단가능한 링커는 45개 아미노산의 길이를 갖는다. 도 15d-15f에서의 다음의 작제물 명칭은 는 각각 다음의 서열번호의 아미노산 서열을 갖는다: 1102 (2XTPS3): 서열번호 9; 1399 (TPS4): 서열번호 137; 1401 (TPS6): 서열번호 138; 1241 (2XTPS6): 서열번호 144; 1466 (2XTPS6): 서열번호 153; 1467 (2XTPS6): 서열번호 154; 1468 (2XTPS6): 서열번호 155; 1469 (2XTPS6): 서열번호 156. 이는 CD45-게이트가 상이한 길이의 링커와 기능한다는 것을 나타낸다.

도 16a-16f. 표적 세포주 MDA-MB-231-Muc16, H292-Muc16, 및 OVCAR3에 대한 CD45-게이트 CAR T 세포의 단기 세포독성을 핵 GFP 검정을 사용하여 평가하였다. 도 16a-16f 각각은 표적 세포 수의 평균 배수 변화 및 표준 편차를 나타낸다(각 세포주에 대해 E:T = 3:1). 상단 패널: 다양한 TPS 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR은 내인성 프로테아제의 존재 하에 활성의 스펙트럼을 나타냈으며, 링커 중 일부(예를 들어, TPS4)는 종래의 53B6 CAR과 유사한 활성을 나타냈다. 하단 패널: TPS 링커를 갖는 모든 CD45-게이트 CAR은 외인성 마트립타아제의 존재 하에 세포독성 활성을 나타냈다. CD45-게이트 CAR 중 절단 불가능 GS 링커의 혼입은 CAR 기능을 효과적으로 억제하였다. 도 16a-16f의 모든 절단가능한 링커는 45개 아미노산의 길이를 갖는다.

도 17a-17b. TPS 링커를 갖는 CAR은 내인성/외인성 프로테아제의 존재 시 장기 세포독성을 유지하였다. 도 17a. 외인성 마트립타아제의 부재 하에 측정된 활성. 도 17b 외인성 마트립타아제의 존재 하에 측정된 활성. 활성 순위: TPS12> TPS4, TPS9, TPS11, TPS13>TPS3, TPS8>TPS6, TPS10. 도 17a-17b의 모든 절단가능한 링커는 45개 아미노산의 길이를 갖는다.

도 18a-18c. 7-8주령 NSG 마우스에서 유방암 이종이식 모델에서의 CD45-게이트 CAR T 세포(MDA-MB-231-Muc16)의 평가. 도 18a. 생체 내 분석을 위한 실험 계획의 개략도. 도 18b. 절단가능한 TPS3 또는 TPS4 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR은 항종양 활성을 나타낸 반면, TPS6 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR은 이 분석에서 활성을 나타내지 않았다. 절단 불가능 GS 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR은 CAR 활성을 갖지 않았다. 도 18c. CD45-게이트 CAR T 세포를 사용한 치료는 마우스의 체중에 영향을 미치지 않았으며, 사용된 세포 중 어느 것에 대해서도 독성이 관찰되지 않았다. 도 18a-18c의 모든 절단가능한 링커는 45개 아미노산의 길이를 갖는다.

도 19a-19c. NSHg 마우스의 비소세포 폐암 이종이식 모델에서의 CD45-게이트 CAR T 세포(NCI-H292-MUC16)의 평가. 도 19a. 생체 내 분석을 위한 실험 계획의 개략도. 도 19b. 절단가능한 TPS4 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR은 항종양 활성을 나타냈다. 절단 불가능 GS 링커(α CD45-GS-53B6; 이는 도 12a-15c 및 도 16a-18c의 "GS 절단 불가능"과 동일한 작제물임; 절단 불가능 링커는 30개 아미노산의 길이를 가짐)를 갖는 CD45-게이트 CAR은 CAR 활성을 갖지 않았다. 도 19c. CD45-게이트 CAR T 세포를 사용한 치료는 마우스의 체중에 영향을 미치지 않았으

며, 사용된 세포 중 어느 것에 대해서도 독성이 관찰되지 않았다. 도 19a-19c의 모든 절단가능한 링커는 45개 아미노산의 길이를 갖는다.

도 20a-20b. 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 중 다른 CD45 리간드의 평가. T 세포를, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR(53B6, 항-Muc16 CAR)가 아닌 CAR를 암호화하는 벡터, 또는 항체-기반 CD45-게이트 CAR(CD45-GS45-53B-6), 및 절단 불가능 링커(BTN3A1(IgV)-GS45-53B6, BTN3A1-GS45-53B6, sec49k-GS45-53B6, UL11-GS45-53B6)를 포함하는 다른 대안적인 CD45-게이트 CAR를 암호화하는 벡터로 형질도입하였다. 절단 불가능 단백질의 링커는 45-량체 GS45 링커를 포함하였다. CD45 게이트의 억제 활성을 평가하기 위해 사용된 세포독성 검정의 결과. 검정은 트롬빈 또는 다른 외인성 단백질이 존재하지 않는 R10 배지에서 수행되었다. 도 20a, OvCAR3(Muc16^코) 및 도 20b, Cov644(Muc16^제), 1차 라운드 - 48H 세포독성. 작제물은, 각각의 작제물의 명칭으로 표시된 바와 같은 다음의 도메인을 포함하였다: 서열번호 11의 아미노산 서열을 갖는 53B6; 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 CD45; 서열번호 182의 아미노산 서열을 갖는 GS45; 서열번호 14의 아미노산 서열을 갖는 BTN3A1(IgV); 서열번호 183의 아미노산 서열을 갖는 BTN3A1; 서열번호 12의 아미노산 서열을 갖는 sec49k; 서열번호 13의 아미노산 서열을 갖는 UL11. 작제물은 다음의 아미노산 서열을 갖는다: BTN3A1(IgV)-GS45-53B6: 서열번호 166; BTN3A1-GS45-53B6: 서열번호 168; sec49k-GS45-53B6: 서열번호 169; UL11-GS45-53B6: 서열번호 170.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0117]

본 개시는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR, 예를 들어 CD45에 특이적으로 결합하는, 제거 가능한 CD45-동원 도메인을 포함하도록 변형된 키메라 항원 수용체를 제공한다. 본 개시는 관련 핵산, 조작된 세포, 조성물, 및 방법을 추가로 제공한다. CD45 결합 도메인은 적어도 하나의 프로테아제 절단 부위를 포함하는 펩티드 링커에 의해 CAR의 항원 결합 도메인에 연결되거나, 테더링되거나, 이에 결합된다. CAR의 항원 결합 도메인은 종양 세포와 같은 표적 세포에 의해 발현된 항원에 특이적으로 결합할 수 있다. 이론에 구속되지 않고, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR이 CD45를 또한 기능적으로 발현하는 세포에서 기능적으로 발현될 경우, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR이 CD45 단백질에 결합할 것이라는 가설이 세워진다. 이러한 결합은 CD45를 프로테아제-활성화 CD45-게이트에 인접하여 보유하는 것으로 여겨진다. 이는 포스포타아제인 CD45가 CAR의 세포내 신호전달 도메인을 탈인산화함으로써 CAR의 활성을 적어도 부분적으로 억제할 수 있게 하는 것으로 여겨진다. 이러한 조건 하에서 CAR이 그의 항원에 결합할 때, CAR은 CD45 게이트가 없을 때와 동일한 정도로 활성화되지 않는다. 따라서, CAR은 "억제된" 또는 "감소된 활성" 상태에 있다. 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 세포외 링커 프로테아제 절단 부위는 CAR이 표적화하는 하나 이상의 종양 세포의 미세환경에 존재하는 프로테아제에 의해 식별되고 절단될 수 있다. 이러한 환경 하에서, 프로테아제는 CD45 동원 도메인으로부터 CAR을 연결 해제한다. 이는 CAR이 CD45로부터 분리될 수 있게 함으로써, CAR 활성화의 CD45-매개 억제를 종료시킨다. 이러한 조건 하에서, CAR이 그의 항원에 결합할 때, CAR은 CD45 게이트를 포함하지 않았다면 활성화되었을 것과 동일한 정도로 활성화될 수 있다. 따라서, CAR 활성의 부분적인 억제는 적어도 부분적으로 완화되며, 다시 말해, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR-발현 세포가 그의 표적 세포의 존재 하에 있을 때, 적어도 부분적으로 활성화된다. 따라서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 게이트가 결합된 CAR보다 더 선택적인 CAR 활성화를 제공할 것으로 예상된다.

[0118]

일반 기술

[0119]

본 개시의 실시는, 달리 명시되지 않는 한, 당 기술분야의 기술 범위 내에 있는, 분자 생물학(재조합 기술 포함), 미생물학, 세포 생물학, 생화학 및 면역학의 종래의 기술을 사용할 것이다. 이러한 기술은 문헌[예컨대, Molecular Cloning: A Laboratory Manual, second edition (Sambrook et al., 1989) Cold Spring Harbor Press; Oligonucleotide Synthesis (M.J. Gait, ed., 1984); Methods in Molecular Biology, Humana Press; Cell Biology: A Laboratory Notebook (J.E. Cellis, ed., 1998) Academic Press; Animal Cell Culture (R.I. Freshney, ed., 1987); Introduction to Cell and Tissue Culture (J.P. Mather and P.E. Roberts, 1998) Plenum Press; Cell and Tissue Culture: Laboratory Procedures (A. Doyle, J.B. Griffiths, and D.G. Newell, eds., 1993-1998) J. Wiley and Sons; Methods in Enzymology (Academic Press, Inc.); Handbook of Experimental Immunology (D.M. Weir and C.C. Blackwell, eds.); Gene Transfer Vectors for Mammalian Cells (J.M. Miller 및 M.P. Calos, eds., 1987); Current Protocols in Molecular Biology (F.M. Ausubel et al., eds., 1987); PCR: 중합효소 사슬 반응, (Mullis 등, eds., 1994); 현재 면역학 프로토콜(J.E. Coligan 등, eds., 1991); 분자 생물학의 짧은 프로토콜(Wiley 및 Sons, 1999); 면역생물학(C.A. Janeway 및 P. Travers, 1997); 항체(P. Finch, 1997); 항체: 실용적인 접근법(D. Catty., ed., IRL 프레스, 1988-1989), 단

클론 항체: 실용적인 접근 방식(P. Shepherd 및 C. Dean, eds., 옥스퍼드 대학교 프레스, 2000); 항체 사용: 실험실 매뉴얼(E. Harlow 및 D. Lane(Cold Spring Harbor Laboratory Press, 1999); 항체 (M. Zanetti 및 J.D. Capra, eds., Harwood Academic 계사자, 1995). 예를 들어, TALEN, CRISPR/Cas9 및 메가TAL 뉴클레아제를 사용하는 유전자 편집 기술은 당 기술분야의 기술 범위 내에 있으며, 문헌, 예컨대, T. Gaj 등의 *Genome-Editing Technologies: Principles and Applications, Cold Spring Harb Perspect Biol* 2016;8:a023754 및 그 안에 인용된 C. Sommer 등의 *Mol. Ther.* **27**: 1126-38 (2019) (PMID: 31005597), C. Sommer 등의 *Mol. Ther.* **28**: 2237-51 (PMID: 32592688).

- [0120] 의
- [0121] 본원에서 사용되는 바와 같이, "자가"는 대상체를 치료하는 데 사용되는 세포, 세포주, 또는 세포 집단이 전술한 대상체로부터 기원한다는 것을 의미한다.
- [0122] 본원에서 사용되는 바와 같이, "동종이계"는 대상체를 치료하는 데 사용되는 세포 또는 세포 집단이 전술한 대상체로부터 기원하는 것이 아니라 공여자로부터 기원한다는 것을 의미한다.
- [0123] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "내인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템으로부터 유래하거나 그 내부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0124] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "외인성"은 유기체, 세포, 조직 또는 시스템 외부로부터 도입되거나 그 외부에서 생산된 임의의 물질을 지칭한다.
- [0125] 본원에서 사용되는 바와 같이, "면역 세포"는 선천적 및/또는 적응적 면역 반응의 개시 및/또는 실행에 기능적으로 관여하는 조혈 유래 세포를 지칭한다. 면역 세포의 예는 T 세포, 예를 들어 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 사멸(NK) 세포, 자연 사멸 T(NKT) 세포, 비만 세포, 및 골수 유래 식세포를 포함한다.
- [0126] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "발현"은 프로모터에 의해 유도되는 특정 뉴클레오티드 서열의 전사 및/또는 번역을 지칭한다.
- [0127] 본원에서 사용되는 바와 같이, "발현 벡터"는 발현될 뉴클레오티드 서열에 작동가능하게 연결된 발현 조절 서열을 포함하는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 벡터를 지칭한다. 발현 벡터는 재조합 폴리뉴클레오티드를 포함하는 코스미드, 플라스미드(예를 들어, 네이키드 또는 리포솜에 함유된 것) 및 바이러스(예를 들어, 렌티바이러스, 레트로바이러스, 아데노바이러스, 및 아데노-연관 바이러스)를 포함하는 당업계에 공지된 모든 것을 포함한다.
- [0128] 본원에서 사용되는 바와 같이, "작동가능하게 연결된"은, 하나의 기능이 다른 하나의 핵산 단편에 의해 영향을 받도록 하는, 하나의 핵산 단편 상의 핵산 서열의 연관성을 지칭한다. 예를 들어, 프로모터는 코딩 서열의 발현에 영향을 미칠 수 있는 경우(즉, 코딩 서열이 프로모터의 전사 조절 하에 있는 경우) 코딩 서열과 작동가능하게 연결된다.
- [0129] 본원에서 사용되는 바와 같이, "발현 조절 서열"은 핵산의 전사를 유도하는 핵산 서열을 의미한다. 발현 조절 서열은 프로모터, 예컨대 구성 프로모터 또는 유도성 프로모터, 또는 인핸서일 수 있다. 발현 조절 서열은 전사될 핵산 서열에 작동 가능하게 연결된다.
- [0130] "프로모터" 및 "프로모터 서열"은 상호교환적으로 사용되며 코딩 서열 또는 기능적 RNA의 발현을 제어할 수 있는 DNA 서열을 지칭한다. 대체적으로, 코딩 서열은 프로모터 서열에 대해 3'에 위치한다. 당업자는, 상이한 프로모터가 상이한 조직 또는 세포 유형에서, 또는 상이한 발달 단계에서, 또는 상이한 환경 또는 생리학적 조건에 반응하여 유전자의 발현을 지시할 수 있음을 이해할 것이다.
- [0131] 본 개시의 벡터 중 어느 하나에서, 벡터는 본원에 개시된 프로모터를 선택적으로 포함한다.
- [0132] "숙주 세포"는 폴리뉴클레오티드 삽입체의 혼입을 위한 벡터(들)의 수용자일 수 있거나 수용자였던 개별 세포 또는 세포 배양물을 포함한다. 숙주 세포는 단일 숙주 세포의 자손을 포함하며, 자손은 자연적, 우발적, 또는 의도적인 돌연변이로 인해 (형태학적 또는 게놈 DNA 보체에서) 반드시 원래 부모 세포와 완전히 동일할 필요는 없다. 숙주 세포는 본 개시의 폴리뉴클레오티드(들)로 생체 내 형질감염된 세포를 포함한다.
- [0133] 본원에서 사용되는 용어 "세포의 리간드 결합 도메인"은 리간드에 결합할 수 있는 올리고- 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 바람직하게는, 도메인은 세포 표면 분자와 상호작용할 수 있을 것이다. 예를 들어, 세포의 리간드 결합 도메인은 특정 질환 상태와 연관된 표적 세포 상에서 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드를 식별하도록 선

택될 수 있다. 용어 "줄기 도메인"은 막관통 도메인을 세포외 리간드 결합 도메인에 연결시키는 기능을 하는 임의의 올리고- 또는 폴리펩티드를 지칭한다. 특히, 줄기 도메인은 세포외 리간드 결합 도메인에 대한 더 높은 유연성 및 접근성을 제공하기 위해 사용된다.

[0134] 용어 "세포내 신호 전달 도메인"은 효과기 신호 기능 신호를 전달하고 세포가 특수 기능을 수행하도록 유도하는 단백질의 부분을 지칭한다.

[0135] 본원에서 사용되는 바와 같이, "공자극 분자"는 공자극 리간드와 특이적으로 결합하여, 세포에 의한 공자극 반응, 예컨대, 이에 한정되지는 않으나 증식을 매개하는 T 세포 상의 동족 결합 파트너를 지칭한다. 공자극 분자는 MHC 클래스 I 분자, BTLA 및 톨 리간드 수용체를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 공동자극 분자의 예는 CD27, CD28, CD8, 4-1 BB(CD137), OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LIGHT, NKG2C, B7-H3 및 CD83과 특이적으로 결합하는 리간드 등을 포함한다.

[0136] "공자극 리간드"는 T 세포 상의 동족 공자극 신호 분자에 특이적으로 결합하여, 예를 들어, TCR/CD3 복합체와 펩티드가 로딩된 MHC 분자의 결합에 의해 제공되는 일차 신호에 더하여, 증식 활성화, 분화 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 T 세포 반응을 매개하는 신호를 제공하는 항원 제시 세포 상의 분자를 지칭한다. 공동 자극 리간드는, 이에 제한되지는 않으나, CD7, B7-1(CD80), B7-2(CD86), PD-L1, PD-L2, 4-1 BBL, OX40L, 유도성 공동자극 이간드(ICOS-L), 세포간 부착 분자(ICAM), CD30L, CD40, CD70, CD83, HLA-G, MICA, M1 CB HVEM, 림프톡신 β 수용체, 3/TR6, ILT3, ILT4, 톨 리간드 수용체에 결합하는 작용제 또는 항체, B7-H3에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함할 수 있다. 공동 자극 리간드는, 또한, 그 중에서도, 이에 제한되지는 않으나, CD27, CD28, 4-1 BB, OX40, CD30, CD40, PD-1, ICOS, 림프구 기능 관련 항원-1(LFA-1), CD2, CD7, LTGHT, NKG2C, B7-H3, CD83에 특이적으로 결합하는 리간드와 같은 T 세포 상에 존재하는 공동 자극 분자와 특이적으로 결합하는 항체를 포함한다.

[0137] "항체"는 면역글로불린 분자의 가변 영역에 위치한 적어도 하나의 항원 식별 부위를 통해, 탄수화물, 폴리뉴클레오타이드, 지질, 폴리펩티드 등과 같은 표적에 특이적으로 결합할 수 있는 면역글로불린 분자이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 이러한 용어는 온전한 다클론 또는 단클론 항체뿐만 아니라 그의 항원-결합 단편(예컨대, Fab, Fab', F(ab')₂ 및 Fv), 및 예를 들어 제한 없이 단일 사슬(scFv) 및 도메인 항체(예를 들어, 상어 및 낙타 항체를 포함함), 및 항체를 포함하는 융합 단백질을 포함하는, 항원 인식 부위를 포함하는 면역글로불린 분자의 임의의 다른 변형된 구성을 포함한다. 항체는 IgG, IgA, 또는 IgM(또는 이의 하위 부류)과 같은 임의의 클래스의 항체를 포함하며, 항체는 임의의 특정 클래스일 필요는 없다. 중쇄 불변 영역의 항체 아미노산 서열에 따라, 면역글로불린은 상이한 클래스에 배정될 수 있다. 면역글로불린에는 5가지 주요 클래스가 있다: IgA, IgD, IgE, IgG, 및 IgM, 및 이들 중 몇몇은 서브클래스(동형), 예를 들어, IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA1 및 IgA2로 추가로 나누어질 수 있다. 면역글로불린의 상이한 클래스에 대응하는 중쇄 불변 영역은 각각 알파, 델타, 엡실론, 감마, 및 뮤로 불린다. 면역글로불린의 상이한 클래스의 서브유닛 구조 및 3차원 구성은 잘 알려져 있다.

[0138] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 항체의 "항원 결합 단편" 또는 "항원 결합 부분"은 주어진 항원에 특이적으로 결합하는 능력을 보유하는 온전한 항체의 하나 이상의 단편을 지칭한다. 항체의 항원 결합 기능은 온전한 항체의 단편에 의해 수행될 수 있다. 항체의 "항원 결합 단편"이라는 용어 내에 포함된 결합 단편의 예는 Fab; Fab'; F(ab')₂; VH 및 CH1 도메인으로 이루어진 Fd 단편; 항체의 단일 암의 VL 및 VH 도메인으로 이루어진 Fv 단편; 단일 도메인 항체(dAb) 단편(Ward 등의 문헌[Nature 341:544-546, 1989]), 및 단리된 상보성 결정 영역(CDR)을 포함한다.

[0139] 항체, 항체 접합체, 또는 표적에 "특이적으로 결합하는" 폴리펩티드는 당업계에서 잘 이해되는 용어이며, 이러한 특이적 결합을 결정하는 방법 또한 당업계에 잘 알려져 있다. 분자는, 대체 세포 또는 물질보다 특정 세포 또는 물질과 더 큰 친화도로 더 자주, 더 빠르게, 더 긴 기간 및/또는 더 큰 친화도로 반응하거나 결합하는 경우 "특이적 결합"을 나타내는 것으로 지칭된다. 항체가 다른 물질에 결합하는 것보다 더 큰 친화도, 결합력, 더 용이한, 및/또는 더 긴 지속시간으로 결합하는 경우, 항체는 표적에 "특이적으로 결합한다". 또한, 본 정의를 읽음으로써, 예를 들어, 제1 표적에 특이적으로 결합하는 항체(또는 모이어티 또는 에피토프 또는 미모토프)는 제2 표적에 특이적으로 결합할 수 있거나 그렇지 않을 수 있음을 이해할 것이다. 이와 같이, "특이적 결합"은 (포함할 수 있지만) 배타적 결합을 반드시 필요로 하는 것은 아니다.

[0140] 항체의 "가변 영역"은 항체 경쇄의 가변 영역 또는 항체 중쇄의 가변 영역을 단독으로 또는 조합하여 지칭한다. 당업계에 공지된 바와 같이, 중쇄 및 경쇄의 가변 영역은 각각 초가변 영역이라고도 알려진 3개의 상보성 결정

영역(CDR)에 의해 연결된 4개의 골격 영역(FR)으로 구성된다. 각 사슬의 CDR은 FR에 의해 매우 근접하게 함께 유지되고, 다른 사슬의 CDR과 함께 항체의 항원 결합 부위의 형성에 기여한다. CDR을 결정하기 위한 적어도 2개의 기술이 있다: (1) 중간 서열 가변성에 기초한 접근법(즉, Kabat 등의 문헌[Sequences of Proteins of Immunological Interest, (5th ed., 1991, National Institutes of Health, Bethesda MD)]; 및 (2) 항원-항체 복합체에 대한 결정학적 연구에 기초한 접근법(Al-lazikani 등의 문헌[1997, J. Molec. Biol. 273:927-948])). 본원에서 사용되는 바와 같이, CDR은 접근법 중 하나 또는 두 접근법의 조합에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다.

[0141] 가변 도메인의 "CDR"은 가변 영역 내의 아미노산 잔기로서, Kabat, Chothia의 정의, Kabat 및 Chothia 모두의 축적, AbM, 접촉, 및/또는 형태적 정의, 또는 당업계에 잘 알려진 임의의 CDR 결정 방법에 따라 식별된다. 항체 CDR은 Kabat 등에 의해 본래 정의된 초가변 영역으로서 식별될 수 있다. 예를 들어, Kabat 등의 문헌[1992, Sequences of Proteins of Immunological Interest, 5th ed., Public Health Service, NIH, Washington D.C]을 참조한다. CDR의 위치는 또한 Chothia 등에 의해 본래 기술된 구조적 루프 구조로서 식별될 수 있다. 예를 들어, Chothia 등의 문헌[Nature 342:877-883, 1989]을 참조한다. CDR 식별에 대한 다른 접근법은, Kabat과 Chothia 간의 절충이며, Oxford Molecular의 AbM 항체 모델링 소프트웨어(현재 Accelrys®)를 사용하여 유도되는 "AbM 정의", 또는 MacCallum 등의 문헌[J. Mol. Biol., 262:732-745, 1996]에 기술된 관찰된 항원 접촉에 기반한 CDR의 "접촉 정의"를 포함한다. CDR의 "형태적 정의"로서 본원에서 지칭되는 또 다른 접근법에서, CDR의 위치는 항원 결합에 엔탈피적으로 기여하는 잔기로서 식별될 수 있다. 예를 들어, Makabe 등의 문헌[Journal of Biological Chemistry, 283:1 156-1 166, 2008]을 참조한다. 또 다른 CDR 경계 정의는 전술한 접근법 중 하나를 엄격하게 따르지 않을 수 있지만, 그럼에도 불구하고, 이들은 특정 잔기 또는 잔기의 기 또는 심지어 전체 CDR이 항원 결합에 유의하게 영향을 미치지 않는다는 예측 또는 실험적 발견을 고려하여 단축되거나 길어질 수 있지만, 카바트 CDR의 적어도 일부와 중첩될 것이다. 본원에서 사용되는 바와 같이, CDR은 접근법의 조합을 포함하는 당업계에 알려진 임의의 접근법에 의해 정의된 CDR을 지칭할 수 있다. 본원에서 사용되는 방법은 임의의 이러한 접근법에 따라 정의된 CDR을 이용할 수 있다. 하나를 초과하는 CDR을 함유하는 임의의 주어진 구현예에 대해, CDR은 Kabat, Chothia, 연장된, AbM, 접촉, 및/또는 형태적 정의 중 어느 하나에 따라 정의될 수 있다.

[0142] 본 개시의 항원은 당업계에 잘 알려진 기술, 예를 들어, 재조합 기술, 파지 디스플레이 기술, 합성 기술 또는 이러한 기술 또는 당업계에 쉽게 알려진 다른 기술의 조합(예를 들어, Jayasena, S.D. 등의 문헌[ClinChem., 45: 1628-50, 1999 및 Fellouse, F.A. 등의 J. Mol. Biol., 373(4):924-40, 2007]을 참조)을 사용하여 생산될 수 있다.

[0143] 당업계에 공지된 바와 같이, 본원에서 상호 교환적으로 사용되는 바와 같은, "폴리뉴클레오타이드" 또는 "핵산"은 임의의 길이의 뉴클레오타이드 사슬을 지칭하며, DNA 및 RNA를 포함한다. 뉴클레오타이드는 데옥시리보뉴클레오타이드, 리보뉴클레오타이드, 변형된 뉴클레오타이드 또는 염기, 및/또는 이들의 유사체, 또는 DNA 또는 RNA 중합효소에 의해 사슬에 통합될 수 있는 임의의 기질일 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 변형된 뉴클레오타이드, 예컨대 메틸화 뉴클레오타이드 및 이들의 유사체를 포함할 수 있다. 존재하는 경우, 뉴클레오타이드 구조에 대한 변형은 사슬의 조립 전 또는 후에 부여될 수 있다. 뉴클레오타이드 서열은 비-뉴클레오타이드 성분에 의해 중단될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 중합 후, 예컨대 표지 성분과의 접합에 의해 추가로 변형될 수 있다. 다른 유형의 변형은, 예를 들어, "캡", 자연 발생 뉴클레오타이드 중 하나 이상의 유사체로의 치환, 예를 들어, 전하가 없는 연결(예를 들어, 메틸 포스포네이트, 포스포트리에스테르, 포스포아미데이트, 카르바메이트, 등) 및 하전된 연결(예를 들어, 포스포로티오에이트, 포스포로디티오에이트, 등)과 같은 뉴클레오타이드간 변형, 예를 들어, 단백질(예: 뉴클레아제, 독소, 항체, 신호 펩티드, 폴리-L-리신, 등)등과 같은 펜던트 모이어티를 함유하는 것들, 삽입제(예: 아크리딘, 소랄렌, 등)를 가지는 것들, 킬레이트제(예: 금속, 방사성 금속, 붕소, 산화 금속, 등)를 함유하는 것들, 알킬화제를 함유하는 것들, 변형된 연결(예를 들어, 알파 아노머 핵산, 등)을 가지는 것들뿐 아니라 폴리뉴클레오타이드(들)의 변형되지 않은 형태도 포함된다. 또한, 당에 통상적으로 존재하는 임의의 하이드록실기는, 예를 들어, 포스포산염기, 인산염기로 치환되거나, 표준 보호기에 의해 보호되거나, 추가 뉴클레오타이드에 대한 추가의 결합을 준비하기 위해 활성화되거나, 고정 지지체에 접합될 수 있다. 5' 및 3' 말단 OH는 인산화되거나, 1 내지 20개의 탄소 원자의 아민 또는 유기 캡핑기 모이어티로 치환될 수 있다. 다른 하이드록실도 표준 보호기로 유도체화될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 또한, 예를 들어, 2'-O-메틸-, 2'-O-알릴, 2'-플루오로- 또는 2'-아지도-리보오스, 카르보환 당 유사체, 알파- 또는 베타-아노머 당, 에피메화 당류, 예컨대, 아라비노오스, 자일로오스 또는 릭소오스, 피라노오스 당류, 퓨라노오스 당류, 세도헥톨로오스, 비순환 유사체 및 메틸 리보시드와 같은 무염기 뉴클레오시드 유사체를 포함하는 당업계에 일반적으로 알려진 리보오스 또는 데옥시리보오스 당류의 유사체 형태를 함유할 수 있다. 하나 이상의 인산디에스테르 결합은 대안적인 연결 기로

대체될 수 있다. 이러한 대안적인 연결기는, 이에 제한되지는 않으나, 인산염이 P(O)S("티오에이트"), P(S)S("디티오에이트"), (O)NR2("아미데이트"), P(O)R, P(O)OR', CO 또는 CH2("포마세탈")로 치환되는 구현예를 포함하고, 여기서 각각의 R 또는 R'는 독립적으로 H 또는 치환되거나 미치환된 알킬(1-20C)(선택적으로, 에테르 (-O-) 결합, 아릴, 알케닐, 사이클로알킬, 사이클로알케닐, 또는 아랄딜을 함유함)이다. 폴리뉴클레오타이드 내의 모든 결합이 동일할 필요는 없다. 전술한 설명은 RNA 및 DNA를 포함하여, 본원에서 지칭된 모든 폴리뉴클레오타이드에 적용된다.

[0144] 본원에서 사용되는 바와 같이, "형질감염"은 세포에 의한 외인성 또는 이중 RNA 또는 DNA의 흡수를 지칭한다. 세포는 이러한 RNA 또는 DNA가 세포 내부에 도입되었을 때, 외인성 또는 이중 RNA 또는 DNA에 의해 "형질감염"된다. 형질감염된 RNA 또는 DNA가 표현형 변화에 영향을 미칠 때, 세포는 외인성 또는 이중 RNA 또는 DNA에 의해 "형질전환"된다. 형질전환 RNA 또는 DNA는 세포의 게놈을 구성하는 염색체 DNA에 통합(공유 결합)될 수 있다.

[0145] 본원에서 사용되는 바와 같이, "형질전환"은 핵산 단편이 숙주 유기체의 게놈 내로 전달되어 유전적으로 안정적인 유전을 초래하는 것을 지칭한다. 형질전환된 핵산 단편을 함유하는 숙주 유기체는 "유전자이식" 또는 "재조합" 또는 "형질전환된" 유기체로서 지칭된다.

[0146] 본원에서 사용되는 바와 같이, "실질적으로 순수한" 물질은 적어도 50% 순수(즉, 오염물이 없음), 보다 바람직하게는 적어도 90% 순수, 보다 바람직하게는 적어도 95% 순수, 보다 더 바람직하게는 적어도 98% 순수, 및 가장 바람직하게는 적어도 99% 순수한 물질을 지칭한다. 항체와 관련하여 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "경쟁"은 제1 항체 또는 이의 항원 결합 단편(또는 부분)이 제2 항체 또는 이의 항원 결합 부분의 결합과 충분히 유사한 방식으로 에피토프 또는 미모토프에 결합함으로써, 제2 항체의 부재 시 제1 항체의 결합에 비해 동족 에피토프 또는 미모토프에 대한 제1 항체의 결합의 결과가 제2 항체의 존재 시에 검출 가능하게 감소된다는 것을 의미한다. 제2 항체의 에피토프 또는 미모토프에 대한 결합이 제1 항체의 존재 시에 또한 검출 가능하게 감소될 수도 있는 대안이 있을 수 있지만 반드시 그럴 필요는 없다. 즉, 제1 항체는 제2 항체가 그의 각각의 에피토프 또는 미모토프에 대한 제1 항체의 결합을 억제하지 않고서 제2 항체가 그의 에피토프 또는 미모토프에 결합하는 것을 억제할 수 있다. 그러나, 각각의 항체가 그의 동족 에피토프 또는 미모토프 또는 리간드와 다른 항체의 결합을 검출 가능하게 억제하는 경우, 동일하거나, 더 크거나, 더 적은 정도이든 간에, 항체는 그들 각각의 에피토프(들) 또는 미모토프(들)에 결합하기 위해 서로 "교차 경쟁"하는 것으로 언급된다. 경쟁 항체와 교차 경쟁 항체 모두는 본 개시에 포함된다. 이러한 경쟁 또는 교차 경쟁이 발생하는 메커니즘(예를 들어, 입체 장애, 구조 변화, 또는 공통 에피토프 또는 미모토프 또는 이의 일부에 대한 결합)에 상관없이, 당업자는 본원에 제공된 교시에 기초하여 이러한 경쟁 및/또는 교차 경쟁 항체가 본원에 개시된 방법에 포함되고 유용할 수 있음을 이해할 것이다.

[0147] 본원에서 사용되는 바와 같이, "치료"는 유익하거나 원하는 임상 결과를 얻기 위한 접근법이다. 본 개시의 목적을 위해, 유익하거나 바람직한 임상 결과는, 이에 제한되지는 않으나, 다음 중 하나 이상을 포함한다: 신생물 또는 암세포의 증식을 감소(또는 파괴), 신생물 세포의 전이를 억제, 종양의 크기를 축소하거나 감소, 질환(예를 들어, 암)의 관해, 질환(예를 들어, 암)으로 인한 증상의 감소, 질환(예를 들어, 암)을 앓고 있는 이들의 삶의 질 증가, 질환(예를 들어, 암)을 치료하는 데 필요한 다른 약물의 투여량을 감소, 질환(예를 들어, 암)의 진행의 지연, 질환(예를 들어, 암)의 치유, 및/또는 질환(예를 들어, 암)을 갖는 대상의 생존 연장.

[0148] "개선하는"은 치료를 투여하지 않는 것과 비교 시 하나 이상의 증상의 완화 또는 개선을 의미한다. "개선하는"은 또한 증상의 지속시간을 단축시키거나 감소시키는 것을 포함한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학적 조성물의 "유효 투여량" 또는 "유효량"은 임의의 하나 이상의 유익하거나 원하는 결과를 달성하기에 충분한 양이다. 예방적 사용을 위해, 유익하거나 바람직한 결과는, 질환의 발생 동안 나타나는 질환의 생화학적, 조직학적 및/또는 행동적 증상, 합병증 및 중간 병리학적 표현형을 포함하는, 위험을 제거하거나 감소시키는 것, 중증도를 완화시키는 것, 또는 질환의 시작을 지연시키는 것을 포함한다. 치료적 사용을 위해, 유익하거나 원하는 결과는 다양한 질환 또는 병태(예를 들어, 암)의 하나 이상의 증상의 발생을 감소 또는 다양한 질환 또는 병태(예를 들어, 암)의 하나 이상의 증상의 개선, 질환을 치료하는 데 필요한 다른 약물의 투여량의 감소, 다른 약물의 효과의 향상 및/또는, 질환의 진행을 지연시키는 것과 같은 임상 결과를 포함한다. 유효 투여량은 1회 이상의 투여로 투여될 수 있다. 본 개시의 목적을 위해, 약물, 화합물 또는 약학적 조성물의 유효 투여량은 직접적 또는 간접적으로 예방적 또는 치료적 처치를 달성하기에 충분한 양이다. 임상적 맥락에서 이해되는 바와 같이, 약물, 화합물 또는 약학적 조성물의 유효 투여량은 다른 약물, 화합물 또는 약학적 조성물과 함께 달성될 수도 있고 그렇지 않을 수도 있다. 따라서, "유효 투여량"은 하나 이상의 치료제를 투여하는 맥락

에서 고려될 수 있고, 하나 이상의 다른 제제와 함께 바람직한 결과가 달성될 수 있거나 달성되는 경우, 단일 제제는 유효량으로 투여되는 것으로 간주될 수 있다.

- [0149] 본원에서 사용되는 바와 같이, "대상체"는 임의의 포유동물, 예를 들어, 인간 또는 원숭이이다. 포유류는, 농장 동물, 스포츠 동물, 반려동물, 영장류, 말, 개, 고양이, 마우스 및 랫트를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 예시적인 일 구현예에서, 대상체는 인간이다. 예시적인 일 구현예에서, 대상체는 원숭이, 예를 들어, 시노몰구스 원숭이이다.
- [0150] 본원에서 사용되는 바와 같이, "벡터"는 숙주 세포에서 하나 이상의 관심 유전자(들) 또는 서열(들)을 전달하고, 바람직하게는, 발현할 수 있는 구조체를 의미한다. 벡터의 예는, 이에 제한되지는 않으나, 바이러스 벡터, 내이키드 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 플라스미드, 코스미드 또는 파지 벡터, 양이온성 응결제와 관련된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 리포솜에 캡슐화된 DNA 또는 RNA 발현 벡터, 및 생산자 세포와 같은 특정 진핵 세포를 포함한다.
- [0151] 본원에서 사용되는 바와 같이, "약학적으로 허용 가능한 담체" 또는 "약학적으로 허용 가능한 부형제"는 활성 성분과 조합될 때, 성분이 생물학적 활성을 유지하도록 하고 대상체의 면역 체계와 비반응성인 임의의 물질을 포함한다. 예는, 이에 제한되지는 않으나, 인산염 완충 식염수 용액, 물, 유화액, 예컨대 오일/물 유화액, 및 다양한 유형의 습윤제와 같은 임의의 표준 약학적 담체를 포함한다. 에어로졸 또는 비경구 투여를 위한 바람직한 희석제는 인산염 완충 식염수(PBS) 또는 생리식염수(0.9%)이다. 이러한 담체를 포함하는 본 개시의 조성물은 공지된 종래의 방법(예를 들어, A. Gennaro(편집)의 문헌[Remington's Pharmaceutical Sciences, 18th edition, Mack Publishing Co., Easton, PA, 1990]; 및 Remington의 문헌[The Science 및 Practice of Pharmacy 21st Ed. Mack Publishing, 2005] 참조)에 의해 제형화될 수 있다.
- [0152] 본원에서 사용되는 바와 같이, "동종반응성"은 흥선 발달 동안 접하지 않은 MHC 복합체를 식별하는 T 세포의 능력을 지칭한다. 동종반응성은 숙주 대 이식편 거부반응 및 이식편 대 숙주 질환으로 임상적으로 나타난다.
- [0153] 본원의 값 또는 파라미터에 대한 "약"은 그 값 또는 파라미터 그 자체에 대해 유도되는 구현예를 포함한다 (그리고 기술한다). 예를 들어, "약 X"를 지칭하는 설명은 "X"의 설명을 포함한다. 숫자 범위는 범위를 정의하는 숫자를 포함한다.
- [0154] 본원에서 "포함하는"이라는 언어로 구현예가 기술되는 경우마다, "구성되는" 및/또는 "본질적으로 구성되는"이라는 용어로 기술된 유사한 구현예가 또한 제공된다는 것으로 이해된다.
- [0155] 본 개시의 양태 또는 구현예가 마쿠쉬 그룹 또는 다른 그룹의 대안적인 것들의 관점에서 설명되는 경우, 본 개시는 전체로서 열거된 전체 그룹뿐만 아니라, 그룹의 각각의 구성원을 개별적으로 그리고 주요 그룹의 모든 가능한 하위 그룹뿐만 아니라, 하나 이상의 그룹 구성원이 없는 주요 그룹을 포함한다. 본 개시는 또한 청구된 개시에서의 그룹 구성원 중 하나 이상의 명시적 배제를 고려한다.
- [0156] 달리 정의되지 않는 한, 본원에 사용된 모든 기술적 및 과학적 용어는 본 개시가 속하는 기술 분야의 당업자에 의해 일반적으로 이해되는 것과 동일한 의미를 갖는다. 충돌하는 경우, 정의를 포함하는 본 명세서가 조절할 것이다. 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, 단어 "포함하다" 또는 "포함한다" 또는 "포함하는"과 같은 변형은 명시된 정수 또는 정수의 군을 포함하지만 임의의 다른 정수 또는 정수의 군을 배제하는 것을 의미하지 않는 것으로 이해될 것이다. 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단수 용어는 복수형을 포함하고 복수 용어는 단수형을 포함한다.
- [0157] 예시적인 방법 및 물질이 본원에 기술되지만, 본원에 기술된 것과 유사하거나 동등한 방법 및 물질이 본 개시의 실시 또는 시험에 사용될 수도 있다. 재료, 방법 및 실시예는 단지 예시적인 것이며 제한하려는 의도가 아니다.
- [0158] "항원 결합 단백질"은 하나 이상의 항원 결합 도메인을 포함한다. 본원에서 사용된 "항원 결합 도메인"은 특정 표적 항원에 결합하는 임의의 폴리펩티드를 의미한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 종양 세포 상의 항원에 결합한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 증식성 질환에 관여하는 세포 상의 항원 또는 바이러스 항원 또는 박테리아 항원에 결합한다.
- [0159] 항원 결합 도메인은 면역학적으로 기능적 단편인 항체 결합 영역을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 용어 항원 결합 도메인의 "면역학적 기능적 단편"(또는 "단편")은 전장 사슬에 존재하는 아미노산의 적어도 일부가 결합되어 있지만 표적 항원에 여전히 특이적으로 결합할 수 있는 항체의 부분을 (그 부분이 어떻게 획득되거나 합성되는지에 관계없이) 포함하는 항원 결합 도메인의 종이다. 이러한 단편은 표적 항원에 결합한다는 점에서 생

물학적으로 활성이고, 주어진 에피토프 또는 미모토프에 결합하기 위해 온전한 항체를 포함하는 다른 항원 결합 도메인과 경쟁할 수 있다.

[0160] 면역학적 기능성 면역글로불린 단편은, scFv 단편, Fab 단편(Fab', F(ab')₂, 등), 하나 이상의 상보성 결정 영역("CDR"), 디아바디(동일한 사슬 상의 2개의 도메인 사이의 페어링을 허용하기에는 너무 짧은, 짧은 펩티드 링커를 통해 연결된, 경쇄 가변 도메인과 동일한 폴리펩티드 상의 중쇄 가변 도메인), 도메인 항체, 2가 항원 결합 도메인(2개의 항원 결합 부위를 포함함), 다중특이적 항원 결합 도메인, 및 단쇄 항체를 포함하나, 이에 한정되지 않는다. 이들 단편은 인간, 마우스, 랫트, 낙타류 또는 토끼를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 포유류 공급원으로부터 유래될 수 있다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 항원 결합 도메인은 비-단백질 성분을 포함할 수 있다.

[0161] 가변 영역은 일반적으로 3개의 초가변 영역(CDR)에 의해 결합된 비교적 보존된 프레임워크 영역(FR)의 동일한 일반 구조를 나타낸다. 각 쌍의 2개의 사슬로부터의 CDR은 일반적으로 특정 에피토프 또는 미모토프에 결합할 수 있는 프레임워크 영역에 의해 정렬된다. N-말단에서 C-말단까지, 경쇄 및 중쇄 가변 영역 둘 모두는 통상적으로 도메인 FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3 및 FR4를 포함한다. 관례상, 중쇄 내의 CDR 영역은 통상적으로 HC CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭된다. 경쇄 내의 CDR 영역은 통상적으로 LC CDR1, CDR2, 및 CDR3으로 지칭된다.

[0162] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 항체의 전장 경쇄 또는 중쇄에 존재하는 하나 이상의 상보성 결합 영역(CDR)을 포함하고, 일부 구현예에서는 단일 중쇄 및/또는 경쇄 또는 이의 부분을 포함한다. 이들 단편은 재조합 DNA 기술로 생산될 수 있거나, 온전한 항체를 포함하는 항원 결합 도메인의 효소 또는 화학적 절단에 의해 생산될 수 있다.

[0163] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 이의 상보성 결정 영역(CDR) 중 하나 이상을 포함하는 항체 또는 이의 단편이다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 경쇄 CDR CDR1, CDR2 및 CDR3, 및 중쇄 CDR CDR1, CDR2 및 CDR3을 포함하는 단쇄 가변 단편(scFv)이다.

[0164] 각각의 프레임워크에 대한 아미노산의 할당, CDR, 및 가변 도메인은 통상적으로 Kabat 넘버링(예를 들어, Kabat 등, in Sequences of Proteins of Immunological Interest, 제5판, NIH Publication 91-3242, Bethesda Md. 1991 참조), Chothia 넘버링(예를 들어, Chothia & Lesk, (1987), J Mol Biol 196: 901-917; Al-Lazikani 등, (1997) J Mol Biol 273: 927-948; Chothia 등, (1992) J Mol Biol 227: 799-817; Tramontano 등, (1990) J Mol Biol 215(1): 175-82; 및 미국 특허 제7,709,226호 참조), 접촉 넘버링, 또는 AbM 방식(항체 모델링 프로그램(Antibody Modeling program), Oxford Molecular)의 번호 부여 체계를 따른다.

[0165] 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 재조합 항원 수용체이다. 본원에서 사용되는 용어 "재조합 항원 수용체"는 세포외 항원 결합 도메인 또는 세포외 리간드 결합 도메인, 막관통 도메인 및 세포내 도메인을 포함하는 비자연 발생 표면 수용체를 광범위하게 지칭한다. 일부 구현예에서, 재조합 항원 수용체는 키메라 항원 수용체(CAR)이다. 키메라 항원 수용체(CAR)는 당업계에 공지되어 있다. CAR은 항원 식별 모이어티(본원에서 항원 결합 도메인으로도 지칭됨), 막관통 도메인 및 하나 이상의 T 세포 활성화 도메인을 포함하는 세포내 도메인을 포함하는 세포외 도메인을 포함하는 융합 단백질이다(예를 들어, Eshhar 등의 문헌[Proc. Natl. Acad. Sci. USA, 90(2): 720-724 (1993)], 및 Sadelain 등의 문헌[Curr. Opin. Immunol, 21(2): 215-223 (2009)] 참조). 힌지 영역 또는 도메인은 일반적으로 CAR의 항원 식별 도메인과 막관통 도메인 사이에 위치한다.

[0166] 일부 구현예에서, 재조합 항원 수용체의 세포내 도메인은 공동-자극 도메인 및/또는 ITAM-함유 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 재조합 항원 수용체의 세포내 도메인은 세포내 단백질 또는 이의 기능적 변이체(예를 들어, 절단(들), 삽입(들), 결실(들) 또는 치환(들))을 포함한다.

[0167] 본원에서 사용되는 용어 "세포외 리간드 결합 도메인" 또는 "세포외 항원 결합 도메인"은 리간드 또는 항원에 결합할 수 있거나 리간드 또는 표면 항원과 같은 세포 표면 분자와 상호작용할 수 있는 폴리펩티드를 지칭한다. 예를 들어, 세포외 리간드 결합 또는 항원 결합 도메인은 특정 질환 상태와 연관된 표적 세포 상에서 세포 표면 마커로서 작용하는 리간드, 예를 들어 종양 특이적 항원을 식별하도록 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 항체, 또는 항체의 항원 결합 단편 또는 항원 결합 부분을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 Fv 또는 scFv, Fab 또는 scFab, F(ab')₂ 또는 scF(ab')₂, Fd, 모노바디, 아피바디, 카멜화 항체, VHH 항체, 단일 도메인 항체, 또는 다편을 포함한다. 일부 구현예에서, 리간드-결합 도메인은 표면 수용체에 결합하는 리간드, 또는 리간드에 결합하는 표면 수용체의 엑토도메인과 같은 결합 쌍의 파트너를 포함한다.

- [0168] 용어 "줄기 도메인" 및 "힌지 도메인"은 막관통 도메인을 세포외 리간드 결합 도메인에 연결시키는 기능을 하는 임의의 폴리펩티드를 지칭하도록 본원에서 상호 교환적으로 사용된다. 특히, 줄기 도메인은 세포외 리간드 결합 도메인에 대한 더 높은 유연성 및 접근성을 제공하기 위해 사용된다.
- [0169] 용어 "세포내 신호 전달 도메인"은 효과기 신호 기능 신호를 전달하고 세포가 특수 기능을 수행하도록 유도하는 단백질의 부분을 지칭한다.
- [0170] 벡터
- [0171] 발현 벡터, 및 폴리뉴클레오티드 조성물의 투여는 본원에서 추가로 기술된다.
- [0172] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본원에 기술된 폴리뉴클레오티드 중 어느 하나를 제조하는 방법을 제공한다.
- [0173] 임의의 이러한 서열에 상보적인 폴리뉴클레오티드 또한 본 개시에 포함된다. 폴리뉴클레오티드는 단일-가닥(암호화 또는 안티센스) 또는 이중-가닥일 수 있고, DNA(게놈, cDNA 또는 합성) 또는 RNA 분자일 수 있다. RNA 분자는 인트론을 함유하고 일대일 방식으로 DNA 분자에 대응하는 HnRNA 분자, 및 인트론을 함유하지 않는 mRNA 분자를 포함한다. 추가 코딩 서열 또는 비-코딩 서열은 본 개시의 폴리뉴클레오티드 내에 존재할 수 있지만, 존재할 필요는 없고, 폴리뉴클레오티드는 다른 분자 및/또는 지지 물질에 연결될 수 있지만, 연결될 필요는 없다.
- [0174] 폴리뉴클레오티드는 천연 서열(즉, 항체 또는 이의 일부를 암호화하는 내인성 서열)을 포함할 수 있거나, 이러한 서열의 변이체를 포함할 수 있다. 폴리뉴클레오티드 변이체는 하나 이상의 치환, 첨가, 결실 및/또는 삽입을 함유하여, 천연 면역 반응성 분자에 비해 암호화된 폴리펩티드의 면역 반응성이 감소되지 않게 한다. 암호화된 폴리펩티드의 면역 반응성에 대한 효과는 일반적으로 본원에 기술된 바와 같이 평가될 수 있다. 변이체는 바람직하게는 천연 항체 또는 이의 일부를 암호화하는 폴리뉴클레오티드 서열과 적어도 약 70%의 동일성, 보다 바람직하게는 적어도 약 80%의 동일성, 보다 더 바람직하게는 적어도 약 90%의 동일성, 및 가장 바람직하게는 적어도 약 95%의 동일성을 나타낸다. 2개의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열은, 2개의 서열 내의 뉴클레오티드 또는 아미노산의 서열이 이하에서 기술된 바와 같이 최대 상응성을 위해 정렬될 때 동일한 경우, "동일"한 것으로 언급된다. 2개의 서열 간의 비교는 일반적으로 서열 유사성의 국소 영역을 식별하고 비교하기 위해 비교 윈도우에 걸쳐 서열을 비교함으로써 수행된다. 본원에서 사용되는 바와 같이, "비교 윈도우"는 적어도 약 20개의 연속 위치, 일반적으로 30 내지 약 75, 또는 40 내지 약 50의 세그먼트를 지칭하며, 여기서 2개의 서열이 최적으로 정렬된 후, 서열이 동일한 수의 연속 위치의 기준 서열과 비교될 수 있다.
- [0175] 비교를 위한 서열의 최적 정렬은 기본 파라미터를 사용하여 생물정보학 소프트웨어(DNASTAR, Inc., Madison, WI)의 Lasergene Suite에서 Megalign 프로그램을 사용하여 수행될 수 있다. 이 프로그램은 다음 참고 문헌에 설명된 여러 가지 정렬 체계를 구현한다: Dayhoff, M.O.의 문헌[1978, A model of evolutionary change in proteins - Matrices for detecting distant relationships. In Dayhoff, M.O. (ed.) Atlas of Protein Sequence and Structure, National Biomedical Research Foundation, Washington DC Vol. 5, Suppl. 3, pp. 345-358]; Hein J.의 문헌[1990, Unified Approach to Alignment and Phylogenesis pp. 626-645 Methods in Enzymology vol. 183, Academic Press, Inc., San Diego, CA]; Higgins, D.G. 및 Sharp, P.M.의 문헌[1989, CABIOS 5:151 -153]; Myers, E.W. 및 Muller W.의 문헌[1988, CABIOS 4:1 1-17]; Robinson, E.D.의 문헌[1971, Comb. Theor. 1 1:105; Santou, N., Nes, M., 1987, Mol. Biol. Evol. 4:406-425]; Sneath, P.H.A. 및 Sokal, R.R.의 문헌[1973, Numeric Taxonomy the Principles and Practice of Numerical Taxonomy, Freeman Press, San Francisco, CA]; Wilbur, W.J. 및 Lipman, D.J.의 문헌[1983, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 80:726-730].
- [0176] 바람직하게는, "서열 동일성의 백분율"은 적어도 20개의 위치의 비교 윈도우에 걸쳐 2개의 최적으로 정렬된 서열을 비교함으로써 결정되고, 비교 윈도우 내의 폴리뉴클레오티드 또는 폴리펩티드 서열의 부분은, 일반적으로, 2개의 서열의 최적 정렬에 대해 참조 서열(첨가 또는 결실을 포함하지 않음)과 비교하여 20% 이하, 대개 5 내지 15% 또는 10 내지 12%의 첨가 또는 결실(즉, 갭)을 포함할 수 있다. 백분율은 일치하는 위치의 수를 산출하기 위해 두 서열 모두에서 동일한 핵산 염기 또는 아미노산 잔기가 발생하는 위치의 수를 결정하고, 일치하는 위치의 수를 참조 서열에서의 총 위치 수(즉, 윈도우 크기)로 나누고, 결과에 100을 곱하여 서열 동일성의 백분율을 산출함으로써 계산된다.
- [0177] 변이체는, 또한, 또는 대안적으로, 천연 유전자, 또는 이의 일부 또는 상보체와 실질적으로 상동일 수 있다. 이러한 폴리뉴클레오티드 변이체는 다소 엄격한 조건 하에서 천연 항체(또는 상보적 서열)를 암호화하는 자연적으로 발생하는 DNA 서열에 혼성화될 수 있다.

- [0178] 적절한 "적당한 엄격한 조건"은 5 X SSC, 0.5% SDS, 1 .0 mM EDTA(pH 8.0)의 용액에서 예비 세척하는 단계; 50 ° C-65° C, 5 X SSC에서 밤새 혼성화하는 단계; 이어서 0.1% SDS를 함유하는 2X, 0.5X 및 0.2X SSC 각각을 사용해 65° C에서 20분 동안 2회 세척하는 단계를 포함한다.
- [0179] 본원에서 사용되는 바와 같이, "매우 엄격한 조건" 또는 "높은(고) 가혹한 조건"은 다음과 같다: (1) 낮은 이온 강도와 고온, 예를 들어 50° C에서 0.015 M 염화나트륨/0.0015 M 구연산나트륨/0.1% 도데실황산나트륨을 사용하여 세척; (2) 혼성화 중에 변성제, 예를 들어, 포름아미드, 예를 들어, 0.1% 소 혈청 알부민/0.1% 피콜/0.1% 폴리비닐피롤리돈/pH 6.5에서 750 mM 염화나트륨을 갖는 50 mM 인산나트륨 완충액을 갖는 50% (v/v) 포름아미드, 42° C에서 75 mM 구연산 나트륨을 사용; 또는 (3) 42° C에서 50% 포름아미드, 5 x SSC(0.75 M NaCl, 0.075 M 구연산나트륨), 50 mM 인산나트륨(pH 6.8), 0.1% 피로인산나트륨, 5 x Denhardt의 용액, 초음파 처리된 연어 정자 DNA(50 µg/ml), 0.1% SDS, 및 10% 텍스트란 황산염을 사용, 42° C에서 0.2 x SSC(염화나트륨/시트르산나트륨)에서 그리고 55° C에서 50% 포름아미드에서 세척, 이어서 55° C에서 EDTA를 함유하는 0.1 x SSC로 이루어진 매우 엄격한 세척. 당업자는 프로브 길이 등과 같은 인자를 수용하기 위해 필요에 따라 온도, 이온 강도 등을 조정하는 방법을 인식할 것이다.
- [0180] 유전자 코드의 축퇴성의 결과로서, 본원에 기술된 바와 같은 폴리펩티드를 암호화하는 많은 뉴클레오티드 서열이 존재함을 당업자는 이해할 것이다. 이들 폴리뉴클레오티드 중 일부는 임의의 천연 유전자의 뉴클레오티드 서열과 최소한의 상동성을 갖는다. 그럼에도 불구하고, 코돈 사용의 차이로 인해 변하는 폴리뉴클레오티드는 본 개시에 의해 구체적으로 고려된다. 또한, 본원에 제공된 폴리뉴클레오티드 서열을 포함하는 유전자의 대립유전자는 본 개시의 범위 내에 있다. 대립유전자는 뉴클레오티드의 결실, 첨가 및/또는 치환과 같은 하나 이상의 돌연변이의 결과로 변경된 내인성 유전자이다. 생성된 mRNA 및 단백질은, 반드시 그럴 필요는 없지만, 변경된 구조 또는 기능을 가질 수 있다. 대립유전자는 표준 기술(예를 들어, 혼성화, 증폭 및/또는 데이터베이스 서열 비교)을 사용하여 식별될 수 있다.
- [0181] 본 개시의 폴리뉴클레오티드는 화학적 합성, 재조합 방법, 또는 PCR을 사용하여 획득될 수 있다. 화학적 폴리뉴클레오티드 합성 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 본원에서 상세히 기술될 필요는 없다. 당업자는 본원에 제공된 서열 및 상업적 DNA 합성기를 사용하여 원하는 DNA 서열을 생산할 수 있다.
- [0182] 재조합 방법을 사용하여 폴리뉴클레오티드를 제조하는 경우, 본원에서 추가로 논의되는 바와 같이, 원하는 서열을 포함하는 폴리뉴클레오티드가 적절한 벡터 내에 삽입될 수 있고, 이어서 벡터가 복제 및 증폭을 위한 적절한 숙주 세포 내에 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 당업계에 공지된 임의의 수단에 의해 숙주 세포 내로 삽입될 수 있다. 세포는 직접 흡수, 세포내이입, 형질감염, F-결합 또는 전기천공에 의해 외인성 폴리뉴클레오티드를 도입함으로써 형질전환된다. 일단 도입되면, 외인성 폴리뉴클레오티드는 비-통합 벡터(예컨대, 플라스미드)로서 세포 내에 유지되거나 숙주 세포 계통에 통합될 수 있다. 증폭된 폴리뉴클레오티드는 당업계에 잘 알려진 방법에 의해 숙주 세포로부터 분리될 수 있다. 예를 들어, Sambrook 등의 문헌[1989]을 참조한다.
- [0183] 대안적으로, PCR은 DNA 서열의 재생산을 가능하게 한다. PCR 기술은 당업계에 잘 알려져 있고, 미국 특허 제 4,683,195호, 제4,800,159호, 제4,754,065호 및 제4,683,202호뿐만 아니라 Mullis 등(eds.)의 문헌[PCR: The Polymerase Chain Reaction, Mullis et al. eds., Birkauwer Press, Boston, 1994]에 기술되어 있다.
- [0184] RNA는 적절한 벡터에서 분리된 DNA를 사용하여 적절한 숙주 세포에 삽입함으로써 획득될 수 있다. 세포가 복제되고 DNA가 RNA로 전사되는 경우, 예를 들어, Sambrook 등의 문헌[1989, 전술한 바와 같음]에 제시된 바와 같이, 당업자에게 잘 알려진 방법을 사용하여 RNA를 분리할 수 있다.
- [0185] 적절한 클로닝 벡터는 표준 기술에 따라 작제될 수 있거나, 당업계에서 이용 가능한 다수의 클로닝 벡터로부터 선택될 수 있다. 선택된 클로닝 벡터는 사용하고자 하는 숙주 세포에 따라 달라질 수 있지만, 유용한 클로닝 벡터는 일반적으로 자가-복제할 수 있고/있거나, 특정 제한 엔도뉴클레아제에 대한 단일 표적을 가질 수 있고/있거나, 벡터를 함유하는 클론을 선택하는데 사용될 수 있는 마커에 대한 유전자를 가질 수 있다. 적절한 예는 플라스미드 및 박테리아 바이러스, 예를 들어, pUC18, pUC19, Bluescript(예: pBS SK+) 및 이의 유도체, mp18, mp19, pBR322, pMB9, ColE1, pCR1, RP4, 파지 DNA, 및 pSA3 및 pAT28과 같은 서틀 벡터를 포함한다. 이들 및 많은 다른 클로닝 벡터는 BioRad, Strategene 및 Invitrogen과 같은 상업적 벤더로부터 입수할 수 있다.
- [0186] 발현 벡터는 일반적으로 본 개시에 따른 폴리뉴클레오티드를 함유하는 복제 가능한 폴리뉴클레오티드 구조체이다. 발현 벡터는 에피솜으로서 또는 염색체 DNA의 일체형 부분으로서 숙주 세포에서 복제되어야 한다는 것이 내재되어 있다. 적절한 발현 벡터는 이에 한정되지 않지만, 플라스미드, 아데노바이러스, 아데노-연관 바이러스,

레트로바이러스, 코스미드를 포함하는 바이러스 벡터, 및 PCT 공개 번호 WO 87/04462에 개시된 발현 벡터(들)를 포함한다. 벡터 구성요소는 일반적으로, 이에 제한되지는 않으나, 신호 서열; 복제 기점; 하나 이상의 마커 유전자; (프로모터, 인핸서 및 터미네이터와 같은) 적절한 전사 조절 요소 중 하나 이상을 포함할 수 있다. 발현 (즉, 번역)을 위해, 일반적으로 리보솜 결합 부위, 번역 개시 부위, 및 정지 코돈과 같은 하나 이상의 번역 제어 요소가 또한 요구된다.

[0187] 관심 폴리뉴클레오타이드를 함유하는 벡터는 전기천공, 염화칼슘, 염화루비듐, 인산칼슘, DEAE-덱스트란, 또는 다른 물질을 사용하는 형질감염; 미세투과성 충돌; 리포펙션; 및 감염(예를 들어, 벡터가 우두 바이러스와 같은 감염원인 경우)을 포함하는 다수의 적절한 수단 중 어느 하나에 의해 숙주 세포 내로 도입될 수 있다. 벡터 또는 폴리뉴클레오타이드를 도입하는 선택은 종종 숙주 세포의 특징에 따라 달라질 것이다.

[0188] 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드, 이의 세포외 도메인, 또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 또 다른 단편은 발현 카세트 또는 발현 벡터(예를 들어, 박테리아 숙주 세포 내로 도입하기 위한 플라스미드, 또는 곤충 숙주 세포의 형질감염을 위한 바칼로바이러스 벡터와 같은 바이러스 벡터, 또는 포유류 숙주 세포의 형질감염을 위한 렌티바이러스와 같은 플라스미드 또는 바이러스 벡터)에 존재할 수 있다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드 또는 벡터는, 예를 들어, 제한 없이 2A 펩티드를 암호화하는 서열과 같은 리보솜 스킵핑 서열을 암호화하는 핵산 서열을 포함할 수 있다. 피코나비르류의 아프토 바이러스 하위군에서 식별된 2A 펩티드는 코돈에 의해 암호화된 2개의 아미노산 사이에 펩티드 결합의 형성 없이 하나의 코돈에서 다음 코돈으로 리보솜 "스킵핑"을 야기한다(Donnely 및 Elliott의 문헌[2001]; Atkins, Wills 등의 문헌[2007]; Doronina, Wu 등의 문헌[2008] 참조). "코돈"은 리보솜에 의해 하나의 아미노산 잔기로 번역되는 mRNA 상의 (또는 DNA 분자의 센스 가닥 상의) 3개의 뉴클레오타이드를 의미한다. 따라서, 2개의 폴리펩티드는, 틀 내에 있는 2A 올리고펩티드 서열에 의해 폴리펩티드가 분리될 때, mRNA 내의 단일의 연속된 열린 해독 틀로부터 합성될 수 있다. 이러한 리보솜 스킵핑 메커니즘은 당업계에서 잘 알려져 있고, 단일 메신저 RNA에 의해 암호화된 여러 단백질의 발현을 위해 여러 벡터에 의해 사용되는 것으로 알려져 있다.

[0189] 막관통 폴리펩티드를 숙주 세포의 분비 경로로 유도하기 위해, 일부 구현예에서, 분비 신호 서열(리더 서열, 프리프로 서열 또는 프리 서열로도 알려짐)이 폴리뉴클레오타이드 서열 또는 벡터 서열에 제공된다. 분비 신호 서열은 막관통 핵산 서열에 작동 가능하게 연결되는데, 즉, 2개의 서열은 정확한 해독 틀에서 연결되고, 새롭게 합성된 폴리펩티드를 숙주 세포의 분비 경로로 유도하도록 위치한다. 특정 분비 신호 서열이 관심 핵산 서열의 다른 곳에 위치할 수 있지만, 분비 신호 서열은 관심 폴리펩티드를 암호화하는 핵산 서열에 대해 일반적으로 5'에 위치한다(예를 들어, Welch 등의 미국 특허 제5,037,743호; Holland 등의 미국 특허 제5,143,830호 참조). 당업자는, 유전자 코드의 축퇴성의 관점에서, 이들 폴리뉴클레오타이드 분자 사이에서 상당한 서열 변이가 가능하다는 것을 식별할 것이다. 일부 구현예에서, 본 개시의 핵산 서열은 포유류 세포에서의 발현, 바람직하게는, 인간 세포에서의 발현에 대해 코돈 최적화된다. 코돈-최적화는, 일반적으로 이러한 종의 고도로 발현되는 유전자에서 빈번하게 발생하는 코돈에 대해 주어진 종의 고도로 발현되는 유전자에서 일반적으로 희귀한 코돈의 관심 서열로의 교환을 지칭하며, 이러한 코돈은 교환되는 코돈으로서 동일한 아미노산을 암호화하는 것이다.

[0190] 면역요법에 사용하기 위한 면역 세포를 제조하는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 면역 세포 내로 도입하는 단계, 및 세포를 증식시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시는 면역 세포를 제공하는 단계 및 세포의 표면에서 적어도 하나의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 발현하는 단계를 포함하는, 면역 세포를 조작하는 방법에 관한 것이다. 일부 구현예에서, 방법은, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드로 세포를 형질감염시키는 단계, 및 세포에서 적어도 하나의 폴리뉴클레오타이드를 발현시키는 단계를 포함한다.

[0191] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는 세포에서의 안정적인 발현을 위해 하나 이상의 발현 벡터에 존재한다. 일부 구현예에서, 폴리뉴클레오타이드는 세포에서의 안정적인 발현을 위해 바이러스 벡터 내에 존재한다. 일부 구현예에서, 바이러스 벡터는, 예를 들어, 렌티바이러스 벡터 또는 아데노바이러스 벡터일 수 있다.

[0192] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드는, 예를 들어 전기천공에 의해 세포 내로 직접 도입되는 mRNA일 수 있다. 일부 구현예에서, 사이토플asm 기술은 세포 내로 물질을 전달하기 위해 살아있는 세포를 일시적으로 투과가능하도록 하기 위해 사용될 수 있다. 파라미터는 최소 사망률을 갖는 높은 형질감염 효율을 위한 조건을 결정하기 위해 변형될 수 있다.

[0193] 또한, 면역 세포, 예를 들어 T 세포를 형질감염시키는 방법이 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 이러한 방

법은 다음을 포함한다: T 세포를 RNA와 접촉시키고, T 세포에 (a) 센티미터당 약 2250 내지 3000 V의 전압 범위를 갖는 전기 펄스; (b) 0.1 ms의 펄스 폭; (c) 단계 (a)와 (b)의 전기 펄스 사이에서 약 0.2 내지 10 ms의 펄스 간격; (d) 단계 (b)의 전기 펄스와 단계 (c)의 제1 전기 펄스 사이에 약 100 ms의 펄스 폭 및 약 100 ms의 펄스 간격을 갖는 센티미터 당 약 2250 내지 3000 V의 전압 범위를 갖는 전기 펄스; 및 (e) 각각의 4개의 전기 펄스 사이에 2 ms의 펄스 간격 및 약 0.2 ms의 펄스 폭을 갖는 약 325 V의 전압을 갖는 4개의 전기 펄스로 이루어진 애자일 펄스 연쇄를 인가하는 단계. 일부 구현예에서, T 세포를 형질감염시키는 방법은, T 세포를 RNA와 접촉시키는 단계 및 T 세포에 다음을 포함하는 애자일 펄스 연쇄를 인가하는 단계를 포함한다: (a) 센티미터 당 약 2250, 2300, 2350, 2400, 2450, 2500, 2550, 2400, 2450, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 또는 3000V의 전압을 갖는 전기 펄스; (b) 0.1 ms의 펄스 폭; (c) 및 단계 (a)와 (b)의 전기 펄스 사이에서 약 0.2, 0.5, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10 ms의 펄스 간격; (d) 단계 (b)의 전기 펄스와 단계 (c)의 제1 전기 펄스 사이에서 100 ms의 펄스 폭 및 100 ms의 펄스 간격을 갖는, 센티미터 당 약 2250 내지 3000V, 예를 들어, 센티미터 당 2250, 2300, 2350, 2400, 2450, 2500, 2550, 2400, 2450, 2500, 2600, 2700, 2800, 2900 또는 3000 V의 범위의 전압을 갖는 하나의 전기 펄스; 및 (e) 4개의 전기 펄스 각각의 사이에 약 2 ms의 펄스 간격 및 약 0.2 ms의 펄스 폭을 갖는 약 325 V의 전압을 갖는 4개의 전기 펄스. 전술한 값 범위에 포함된 임의의 값이 본 출원에 개시된다. 전기천공 매질은 당업계에 공지된 임의의 적절한 매질일 수 있다. 일부 구현예에서, 전기천공 매질은 약 0.01 내지 약 1.0 밀리지멘스에 걸쳐진 범위에서 전도성을 갖는다.

[0194] 일부 구현예에서, 방법은, 예를 들어 제한 없이, TCR의 성분, 면역억제제에 대한 표적, HLA 유전자, 및/또는 PDCD1 또는 CTLA-4와 같은 면역 관문 단백질을 발현시키는 적어도 하나의 유전자의 발현 수준을 불활성화시키거나 감소시키는 단계에 의해 세포를 유전적으로 변형시키는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 유전자를 불활성화시키는 단계에 의해, 관심 유전자는 기능적 단백질 형태로 발현되지 않도록 유도된다. 일부 구현예에서, 불활성화될 유전자는, 예를 들어 제한 없이, TCR α , TCR β , β 2-마이크로글로불린 (" β 2m"), CD52, GR, 테옥시시티딘 키나아제(DCK), PD-1, 및 CTLA-4로 이루어진 군으로부터 선택된다. 일부 구현예에서, 방법은 선택적 DNA 절단에 의해 유전자를 선택적으로 불활성화시킬 수 있는 희귀 절단(rare-cutting) 엔도뉴클레아제를 세포 내에 도입하는 단계에 의해 하나 이상의 유전자를 불활성화시키거나 감소시키는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 희귀 절단 엔도뉴클레아제는, 예를 들어, 전사 활성화제-유사 효과기 뉴클레아제(TALE-뉴클레아제 또는 TALEN), 메가TAL 뉴클레아제 또는 Cas9 엔도뉴클레아제일 수 있다.

[0195] 또 다른 양태에서, 면역 세포, 예를 들어 T 세포를 유전적으로 변형시키는 단계는, 면역억제제에 대한 표적을 발현하는 적어도 하나의 유전자를 불활성화시키는 단계에 의해 면역 세포(예를 들어, T 세포)를 변형시키는 단계; 및 선택적으로 면역억제제의 존재 시 세포를 증식시키는 단계를 포함할 수 있다. 면역억제제는 여러 작용기전 중 하나에 의해 면역 기능을 억제하는 제제이다. 면역억제제는 면역 반응의 정도 및/또는 열성을 감소시킬 수 있다. 면역억제제의 비제한적인 예는 칼시뉴린 억제제, 라파마이신의 표적, 인터루킨-2 α -쇄 차단제, 이노신 일인산 탈수소효소의 억제제, 디히드로폴산 환원효소의 억제제, 코르티코스테로이드, 및 면역억제성 항대사물을 포함한다. 일부 세포독성 면역억제제는 DNA 합성을 억제함으로써 작용한다. 다른 억제제들은 T 세포의 활성화를 통해 또는 헬퍼 세포의 활성화를 억제함으로써 작용할 수 있다. 본 개시에 따른 방법은 T 세포에서 면역억제제의 표적을 불활성화시킴으로써 면역 요법을 위한 T 세포에 대한 면역 억제 저항성을 부여할 수 있게 한다. 비제한적인 예로서, 면역억제제에 대한 표적은, 예를 들어, 제한 없이, CD52, 글루코코르티코이드 수용체(GR), FKBP 패밀리의 유전자 구성원, 및 시클로필린 패밀리의 유전자 구성원과 같은 면역억제제에 대한 수용체일 수 있다.

[0196] 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 발현하기 위한 조성물 및 방법이 본원에 제공된다. 또한, 면역 세포, 예를 들어, CAR-T 세포와 같은 T 세포의 기능적 활성을 개선하기 위한 이러한 조성물 및 방법의 용도가 제공된다. 본원에 제공된 방법 및 조성물은 면역 세포, 예를 들어 CAR-T 세포와 같은 T 세포의 활성화 특이성 및 치료 효능을 개선하는 데 유용하다.

[0197] 본원에 제공된 면역 세포, 예를 들어, T 세포는 본원에 개시된 바와 같은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 발현한다. 유리하게는, 본원에 제공된 면역 세포는, 예를 들어, 기능적 프로테아제 절단 부위가 결여된 것을 제외하고는 이와 동일하거나 유사한 CAR을 발현하는 비-게이트 CAR을 발현하는 세포에 비해 개선된 생체 내 활성화 특이성을 나타낸다.

[0198] 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR

[0199] 일 양태에서, 세포의 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 키메라 항원 수용체(CD45-게이트 CAR)가 본원에 제공되며, 여기에서 세포의 도메인은:

- [0200] CD45 동원 도메인,
- [0201] 항원 결합 도메인, 및
- [0202] CD45 동원 도메인의 카르복시 말단을 항원 결합 도메인의 아미노 말단에 연결하는 링커로서, 링커는 프로테아제에 의해 식별되는 적어도 하나의 프로테아제 절단 부위를 포함하는, 링커를 포함하고,
- [0203] 또한, 여기에서, 세포내 도메인은 CD45에 의해 가역적으로 불활성화될 수 있는 적어도 하나의 신호전달 도메인을 포함한다.
- [0204] 일부 구현예에서, 세포외 도메인은 세포외 도메인을 막관통 도메인에 결합시키는 줄기 도메인을 포함한다.
- [0205] 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 활성화 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 공자극 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 활성화 도메인 및 공자극 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 ITAM-함유 도메인과 같은 활성화 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 CD3 제타 세포내 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 세포내 신호전달 도메인은 서열번호 34의 아미노산 서열 또는 이의 단편을 포함하는 CD3 제타 도메인을 포함한다.
- [0206] 일부 구현예에서, 세포내 신호 전달 도메인은, CD3 γ ITAM, CD3 δ ITAM, CD3 ϵ ITAM, CD3 ζ 1 ITAM, CD3 ζ 2 ITAM, 및 CD3 ζ 3 ITAM의 야생형 또는 변이체로 이루어진 군으로부터 선택되는 1개, 2개, 또는 3개의 ITAM 도메인을 포함하되, 단, 야생형 ITAM인 3개의 ITAM 도메인이 선택되는 경우, 해당 3개의 ITAM 도메인은 CD3 ζ 1, CD3 ζ 2 및 CD3 ζ 3이 아니다; 여기에서, 그 전체는 참조로서 본원에 통합되는, 미국 특허 가출원 제63/054701호를 참조한다.
- [0207] 일부 구현예에서, 세포내 도메인은 적어도 하나의 공자극 도메인을 포함하거나 이를 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 적어도 하나의 공자극 도메인은, CD28, OX-40, 4-1BB/CD137, CD2, CD7, CD27, CD30, CD40, 예정사멸-1(PD-1), 유도성 T 세포 공자극제(ICOS), 림프구 기능 연관 항원-1(LFA-1(CD11a/CD18), CD3 감마, CD3 델타, CD3 엡실론, CD247, CD276(B7-H3), LIGHT, (TNFSF14), NKG2C, Ig 알파(CD79a), DAP-10, Fc 감마 수용체, MHC 부류 I 분자, TNF 수용체 단백질, 면역글로불린 단백질, 사이토카인 수용체, 인테그린, 신호 전달 림프구 활성화 분자(Signaling Lymphocytic Activation Molecules, SLAM 단백질), 활성화 NK 세포 수용체, BTLA, Toll 리간드 수용체, ICAM-1, B7-H3, CDS, ICAM-1, GITR, BAFFR, LIGHT, HVEM(LIGHTR), KIRDS2, SLAMF7, NKp80(KLRP1), NKp44, NKp30, NKp46, CD19, CD4, CD8 알파, CD8 베타, IL-2R 베타, IL-2R 감마, IL-7R 알파, ITGA4, VLA1, CD49a, ITGA4, CD49D, ITGA6, VLA-6, CD49f, ITGAD, CD11d, ITGAE, CD103, ITGAL, CD11a, LFA-1, ITGAM, CD11b, ITGAX, CD11c, ITGB1, CD29, ITGB2, CD118, LFA-1, ITGB7, NKG2D, TNFR2, TRANCE/RANKL, DNAMI(CD226), SLAMF4(CD244, 2B4), CD84, CD96(Tactile), CEACAM1, CRTAM, Ly9(CD229), CD160(BY55), PSGL1, CD100(SEMA4D), CD69, SLAMF6(NTB-A, Ly108), SLAM(SLAMF1, CD150, IPO-3), BLAME(SLAMF8), SELPLG(CD162), LTBR, LAT, GADS, SLP-76, PAG/Cbp, CD19a, CD83과 특이적으로 결합하는 리간드, 또는 이들의 임의의 조합의 신호전달 영역이다.
- [0208] 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 항-CD45 항체 항원 결합 도메인, 항-CD45 나노바디, CD45의 바이러스 단백질 결합제, CD45의 절단된 바이러스 단백질 결합제, 항-CD45 Fab, 항-CD45 카멜리드 VHH, CD45-결합 단백질, 또는 절단된 내인성 CD45 결합제 중 하나 이상을 포함한다. 일부 구현예에서, CD45 동원 도메인은 절단된 UL11, 절단된 sec49K, 및 절단된 BTN3A1 중 하나 이상을 포함한다.
- [0209] 일부 구현예에서, 링커는 하나의 프로테아제 절단 부위를 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 서열번호 32 및 서열번호 89-102의 아미노산 서열(표 2)을 포함하고, 이는, 링커 내에 혼입될 때 아미노 및/또는 카르복시 말단에서 GS 링커를 포함하거나(예를 들어, 서열번호 99-102), 이를 포함하도록 변형될 수 있다(예를 들어, 서열번호 89-98 중 어느 하나). 일부 구현예에서, 링커는 다수의 프로테아제 절단 부위, 예컨대 2개, 3개, 4개, 5개, 6개 또는 그 이상의 프로테아제 절단 부위, 예를 들어, 최대 10개 또는 최대 15개의 프로테아제 절단 부위를 포함하고, 각각의 절단 부위는 다른 절단 부위 중 어느 하나와 동일하거나 상이하다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 99-102, 172-177, 및 108-120 중 하나 또는 하나 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5개 카피)의 아미노산 서열이거나 이를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 서열번호 89-98, 103 및 104 중 어느 하나의 아미노산 서열의 하나의 카피 또는 둘 이상(예를 들어, 2, 3, 4, 5, 6, 10 또는 15개)의 카피를 포함한다.
- [0210] 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위, 또는 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상은, 트롬빈, 트립신, 플라스민, 전립선-특이적 항원(PSA), 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제(uPA), 유로키나아제 플라스미노겐

성화제 수용체(uPAR), 매트릭스 금속단백분해효소(MMP), 마트립타아제(MT-SP1), 레구마인, 디스인테그린 및 금속단백분해효소(ADAM), 및 막관통 세린 프로테아제(TMPRSS) 중 하나 이상에 의해 식별된다. 대안적으로, 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위를 식별하는 프로테아제, 또는 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상을 식별하는 프로테아제는, 트롬빈, 트립신, 플라스민, 전립선-특이적 항원(PSA), 유로키나아제 플라스미노겐 활성화 화제(uPA), 유로키나아제 플라스미노겐 활성화제 수용체(uPAR), 매트릭스 금속단백분해효소(MMP), 마트립타아제(MT-SP1), 레구마인, 디스인테그린 및 금속단백분해효소(ADAM), 막관통 세린 프로테아제(TMPRSS), 그랜자임 B, 활성화된 단백질 C, 카스파제, 카텝신, 키마제, 엘라스타아제, 구아니디노벤조아타아제, HtrA1, 인간 호중구 엘라스타아제, 락토펜, 마립신, NS3/4A, PACE4, 조직 플라스미노겐 활성화제(tPA), DESC1, DPP-4, FAP, 헵신, 마트립타아제-2, 분비 효소, 칼리크레인 관련 펩티다아제(KLK), 트립타아제 중 하나 이상, 또는 세린 프로테아제, 시스테인형 리소좀 프로테아제, 금속단백분해효소, 응고 인자 프로테아제, 또는 아스파르틸형 리소좀 프로테아제이다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위는 본원에 열거된 프로테아제 또는 프로테아제의 유형에 의해 절단되는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위 또는 하나 이상의 다수의 프로테아제 절단 부위는 내인성 프로테아제에 의해 식별된다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위를 식별하거나, 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상을 식별하는 프로테아제는 내인성 프로테아제이다.

[0211] 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위 또는 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상은 세린 프로테아제, 시스테인형 리소좀 프로테아제, 아스파르틸형 리소좀 프로테아제 및 금속단백분해효소 중 하나 이상에 의해 식별된다. 일부 구현예에서, 프로테아제 절단 부위를 식별하거나, 다수의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상을 식별하는 프로테아제는, 세린 프로테아제, 시스테인형 리소좀 프로테아제, 아스파르틸형 리소좀 프로테아제 및 금속단백분해효소 중 하나 이상이다.

[0212] 일부 구현예에서, 링커는 아미노 GS 펩티드, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 펩티드, 및 카르복시 GS 펩티드를 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 아미노 GS 펩티드(서열번호 52), 프로테아제 절단 부위를 포함하는 TPS 절단 펩티드(서열번호 53), 및 카르복시 GS 펩티드(서열번호 54)를 포함하는, 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 링커는 동일한 아미노 및 카르복시 GS 펩티드 및 동일하거나 (LHF)상이한 프로테아제 절단 부위를 포함하는 상이한 절단 펩티드를 포함한다. 추가적인 예시적인 링커에 대한 정보는 아래의 표에 제시되어 있으며, 이는 링커 명칭, 서열번호, 각 링커가 포함하는 프로테아제 절단 부위 및 해당 서열번호, 및 각 링커의 길이(아미노산("a.a."))를 나타낸다. 예를 들어, 링커 TPS4 45aa(서열번호 107)는 서열번호 93의 아미노산 서열을 갖는 MMP 절단 부위 및 서열번호 91의 아미노산 서열을 갖는 마트립타아제 절단 부위를 포함한다. 표 2에 나타난 바와 같이, TPS4 45aa(서열번호 107)는 아미노 및 카르복시 말단에 GS 펩티드를 추가로 포함한다. 추가적인 링커 정보는, 예를 들어, M. Geiger 등의 문헌[*Protease-activation using anti-idiotypic masks enables tumor specificity of a folate receptor 1-T cell bispecific antibody*, Nature Commun 11: 3196 (2020)]; E.J. Kwon 등의 문헌[*Ultrasensitive tumour-penetrating nanosensors of protease activity*, Nature Biomed Eng 1:0054 (2017)]; WO 2016/118629 A1, 미국 특허 제20170204139A1호; WO 2013/130683 A2, 미국 특허 제2013 0165389A1호에서 찾을 수 있다.

[표 1a]

링커	마트립타아제 부위	MMP 부위	길이
TPS1 45aa (서열번호 9)	LSGRSDNH* (서열번호 97)	SPLGLAGS (서열번호 103)	45 a.a.
TPS3 45aa (서열번호 9)	LSGRSDNH* (서열번호 97)	SPLGLAGS (서열번호 103)	45 a.a.
TPS6 45aa (서열번호 113)	PMAKK (서열번호 95)		45 a.a.

* 서열 "LSGRSDNH"(서열번호 97)는 마트립타아제 및 uPA 둘 모두에 의해 절단될 수 있다.

[0213]

[표 1b]

링커	MMP 부위	마트립타아제 부위	길이
TPS4 45aa (서열번호 107)	VHMPGLGFLGP (서열번호 93)	RQARVVNG (서열번호 91)	45 a.a.
TPS8 45aa (서열번호 115)	SPLGLAGS (서열번호 103)	PMAKK (서열번호 95)	45 a.a.
TPS9 45aa (서열번호 116)	VHMPGLGFLGP (서열번호 93)	PMAKK (서열번호 95)	45 a.a.
TPS10 45aa (서열번호 117)	PLGVRGK (서열번호 104)	PMAKK (서열번호 95)	45 a.a.
TPS11 45aa (서열번호 118)	SPLGLAGS (서열번호 103)	RQARVVNG (서열번호 91)	45 a.a.
TPS12 45aa (서열번호 119)	VHMPGLGFLGP (서열번호 93)	RQARVVNG (서열번호 91)	45 a.a.
TPS13 45aa (서열번호 120)	PLGVRGK (서열번호 104)	RQARVVNG (서열번호 91)	45 a.a.

[0214]

[0215]

일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 BCMA, MUC16(CA125로도 알려짐), EGFR, EGFRvIII, MUC1, Flt-3, WT-1, CD20, CD23, CD30, CD38, CD70, CD33, CD133, MHC-WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, MHC-NY-ESO1, HER2(ERBB2), CAIX(탄산 탈수효소 IX), LIV1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, Claudin-18.2(Claudin-18A2, 또는 Claudin18 이소형 2), PSCA, DLL3(델타-유사 단백질 3, Drosophila Delta 상동체 3, Delta3), Mud 7(Mucin17, Muc3, Muc3), FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자와 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1, NG25), PSMA, MSLN, 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43, RING 핑거 단백질 43)에 특이적으로 결합한다. 항원을 표적으로 하는 CAR 및/또는 항체는, 예를 들어, 다음에 개시된다: BCMA- WO201616630, WO2020150339, WO2019196713, WO2016014565, WO2017025038; MUC16: US9,169,328, WO2016149368, WO2020023888; EGFRvIII: WO2017125830, WO2016016341; Flt3: WO2018222935, WO2020010284, WO2017173410; CD20: WO2018145649, WO2020010235, WO2020123691; CD38: WO2017025323; CD70: WO2019152742, WO2018152181; CD33: WO2016014576; CD133: WO2018072025; CS1: WO2019030240; ROR1: WO2016115559; CD19: WO2002077029, US11,077,144; 클라우딘: WO2018006882, WO2021008463; DLL3: WO2020180591; WT1: US20160152725A1, US7622119B2; CD23: US6011138A, CN1568198A; CD30: US10815301B2, US10808035B2; PRAME: US20180148503A1, WO2020186204A1; LIV1: US20200231699A1; NKG2D: WO2021179353A1, US20210269501A1; FAP 알파: US20200246383A1, US20210115102A1; PSMA: US20210277141A1, WO2020108646A1; MSLN: CN109680002A, CN109628492A.

[0216]

일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 MUC16에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 MUC16에 특이적으로 결합하고, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은, 신호 서열을 갖거나 신호 서열을 갖지 않고, 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, MUC16에 특이적으로 결합하는 항원 결합 도메인은, 신호 서열을 갖거나 신호 서열을 갖지 않고, 서열번호 75 또는 76의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 특정 유형의 종양에 의해 발현된 항원에 특이적으로 결합하고, 프로테아제 절단 부위는 동일한 유형의 종양이 발현하는 프로테아제에 의해 식별되고 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 (1) 종양에 의해 발현된 항원을 특이적으로 식별하고 이에 결합할 수 있고, (2) 종양이 분비하고/하거나 종양 미세환경에 존재하고/하거나 해당 환경에서 활성화된 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 CD45-CAR 링커를 포함한다.

[0217]

일부 구현예에서, 항원 결합 도메인은 유방암 종양 항원 또는 결장직장암 종양 항원에 특이적으로 결합하고, 적

어도 하나의 프로테아제 절단 부위 중 하나 이상은 uPA에 의해 식별되고 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 항원 결합 도메인은 자궁경부암, 유방암, 난소암 및 결장직장암 중 어느 하나의 항원 특성을 특이적으로 식별하고 이에 결합하며, 이의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 하나는 MMP-2 및/또는 MMP-9에 의해 식별되고 절단될 수 있다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 항원 결합 도메인은 유방암 및 난소암 중 어느 하나의 항원 특성을 특이적으로 식별하고 이에 결합하며, 이의 프로테아제 절단 부위 중 적어도 하나는 마트립타아제에 의해 식별되고 절단될 수 있다.

[0218] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 신호 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 CD8 신호 서열이다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 서열번호 1 또는 44의 아미노산 서열을 포함한다.

[0219] 또한, MUC16(CA125로도 알려짐)을 특이적으로 식별하고 이에 결합하는 CAR이 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 항-MUC16 CAR은 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열, 또는 이의 신호 서열 또는 이의 보존적 변이체를 포함하지 않는 이의 변이체를 포함한다.

[0220] MUC16은 난소암, 유방암, 췌장암, 비소세포 폐암, 간내 담관암종-종괴형성 유형, 자궁경부 선암종, 및 위관 선암종을 포함하는 여러 암에서 과발현된 항원인 것으로 밝혀졌다. 예를 들어, Haridas 등의 문헌[FASEB J. 28: 4183-99 (2014)]을 참조한다. 따라서, 본 개시는 일부 구현예에서, 난소암, 유방암, 췌장암, 비소세포 폐암, 간내 담관암종-종괴형성 유형, 자궁경부 선암종, 및 위관 선암종 중 어느 하나를 치료하는 방법을 제공하며, 상기 방법은, 이러한 병태를 갖는 환자에게, 본원에 개시된 MUC16-특이적 CAR을 기능적으로 발현하는 하나 이상의 조작된 면역 세포, 예를 들어 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 것, 및 본원에 기술되거나 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 MUC16-특이적 CAR을 기능적으로 발현하는 이의 변이체(예를 들어, 서열번호 11, 16, 18, 20-31, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 또는 121-170의 아미노산 서열을 포함하는 것, 또는 본원에 기술된 이의 변이체)를 투여하는 단계를 포함한다.

[0221] 다양한 구현예에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질은, 예를 들어, 서열번호 1-178 중 하나 이상의 아미노산 서열 및 이의 보존적 변이체를 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 1-178 중 하나 이상과 적어도 70%, 예를 들어, 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.

[0222] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 11, 16, 17(프로테아제 절단 부위를 포함하지 않는 대조군 서열), 18, 19(프로테아제 절단 부위를 포함하지 않음), 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170의 아미노산 서열 중 어느 하나를 포함한다. 이들 서열 중 일부는 HA(태그)(서열번호 2) 및 V5 펩티드 모티프(서열번호 55) 중 하나 또는 둘 모두를 함유한다. 본 개시의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 일부 구현예에서, HA(태그) 및 V5 펩티드 모티프, 및/또는 신호 펩티드 중 하나 또는 둘 모두는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR로부터 배제된다. 따라서 본 개시는 서열번호 11, 16-31, 56, 75-79 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열의 변이체를 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 제공하며, 여기에서, 변이체는 서열번호 2의 HA 태그의 아미노산 서열 및/또는 서열번호 55의 V5 펩티드 모티프의 아미노산 서열 및/또는 CD8ss 서열번호 1의 아미노산 서열, 또는 이와 적어도 70%, 예를 들어 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 95%, 97%, 99% 또는 100%의 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 배제한다(포함하지 않는다). 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 일부 구현예는 HA(태그)(서열번호 2), V5 펩티드 모티프(서열번호 55) 및 CD8 신호 서열(서열번호 1) 중 1개, 2개, 또는 3개 모두를 함유한다.

[0223] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 CD45 동원 도메인, CAR, 및 CD45 동원 도메인의 카르복시 말단을 CAR의 항원 결합 도메인의 아미노 말단에 연결하는 링커를 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 CD45 동원 도메인, CAR, 및 CD45 동원 도메인의 카르복시 말단을 CAR의 항원 결합 도메인의 아미노 말단에 연결하는 링커를 포함하며, 여기에서 CAR은 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함한다.

[0224] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 세포외 CD45 동원 도메인은 서열번호 3, 4, 12, 13, 14 또는 15의 아미노산 서열을 포함한다.

[0225] 일부 구현예에서, 프로테아제-절단가능 링커를 함께 갖는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 세포외 CD45 동원 도메인은 서열번호 5 또는 6의 아미노산 서열을 포함한다.

[0226] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 세포외 프로테아제-절단가능 링커는 서열번호 8, 9 또는 10의 아미노산 서열 및/또는 서열번호 32(트롬빈 절단 부위) 또는 53(TPS 절단 부위)의 아미노산 서열을 갖는 프로테아제 절단 부위 및/또는 서열번호 52 또는 54(절단 부위의 측부에 위치하는 서열)의 아미노산 서열 중 하

나 또는 둘 모두를 포함한다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 절단 불가능 링커를 포함하고; 일부 구현예에서, 절단불가능 링커는 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0227] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 세포외 항원 결합 도메인은 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0228] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 막관통 도메인은 서열번호 39의 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 막관통 및 세포내 도메인은 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0229] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 세포내 도메인은 서열번호 33, 40 및 43의 아미노산 서열 중 하나 이상을 포함한다.
- [0230] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 힌지 도메인은 서열번호 36, 37 또는 38의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0231] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 N-말단 신호 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 신호 서열은 서열번호 1 또는 44의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산은 신호 서열을 암호화하고, 세포 내에서 처리하는 동안, 해당 신호 서열이 제거되어, 암호화된 아미노산 서열의 나머지를 단백질의 성숙한 형태로 남긴다. 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 이러한 성숙한 형태는 본 개시의 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 N-말단 신호 서열을 포함하지 않는다.
- [0232] 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 세포외 도메인을 암호화하는 핵산이 본원에 제공된다. 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 핵산은 서열번호 1-56의 아미노산 서열 중 하나 이상과 적어도 70%, 예를 들어, 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화한다. 특정 구현예에서, 본 개시의 핵산은, 서열번호 11, 16, 17(프로테아제 절단 부위를 포함하지 않는 대조군 서열), 18, 19(프로테아제 절단 부위를 포함하지 않는 대조군 서열), 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170의 아미노산 서열, 또는 HA 태그 및/또는 V5 서열을 포함하지 않는 이의 변이체의 아미노산 서열과 적어도 70%, 예를 들어 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화한다.
- [0233] 또한, 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 핵산이 본원에 제공된다. 또한, 서열번호 56의 아미노산 서열을 포함하는 핵산이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 핵산은 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170의 아미노산 서열과 적어도 70%, 예를 들어, 적어도 80%, 또는 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함하는 항-MUC16 CAR을 암호화한다.
- [0234] 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 핵산을 포함하는 벡터가 본원에 제공된다. 일 구현예에서, 벡터는 발현 벡터이다. 일 구현예에서, 벡터는 바이러스 벡터, 레트로바이러스 벡터, DNA 벡터, 플라스미드, RNA 벡터, 아데노바이러스 벡터, 아데노바이러스 관련 벡터, 렌티바이러스 벡터, 또는 이들의 임의의 조합이다.
- [0235] 또 다른 양태에서, 조작된 세포, 예를 들어 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 포함하는 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다. 추가의 양태에서, 본원에 개시된 핵산을 포함하는 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다. 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 벡터를 포함하는 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다.
- [0236] 또 다른 양태에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는, 표 2에 열거된 아미노산 서열 중 하나 이상으로 구성되거나 이를 포함하는 폴리펩티드를 포함한다; 예를 들어, 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는, 표 2에 열거된 아미노산 서열 중 하나 이상을 암호화하는 핵산을 포함한다; 예를 들어, 발현한다.
- [0237] 다양한 구현예에서, 조작된 세포 중 어느 하나, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 어느 하나는 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 기능적으로 발현한다. 다양한 구현예에서, 조작된 세포 중 어느 하나, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 어느 하나는 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170의 아미노산 서열, 또는 N-말단 신호 서열이 결합된 이의 변이체를 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 기능적으로 발현한다. 또한, 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79 및 121-170의 아미노산

서열, 또는 N-말단 신호 서열이 결여된 이의 변이체를 포함하는 CAR을 기능적으로 발현하는 조작된 세포, 예를 들어, 조작된 면역 세포가 본원에 제공된다. 다양한 구현예에서, 조작된 세포 중 어느 하나, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 어느 하나는 단리된 세포이다.

다양한 구현예에서, 조작된 세포, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산으로부터 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 기능적으로 발현한다. 다양한 구현예에서, 조작된 세포, 예를 들어, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는 CD45를 기능적으로 발현한다: 즉, 예를 들어, 세포의 내인성 CD45 유전자를 기능적으로 발현하거나, CD45를 암호화하고 세포 내로 도입된 외인성 핵산으로부터 CR45를 기능적으로 발현한다.

[표 2]

예시적인 단백질 서열

서열 번호	명칭	아미노산 서열
1	CD8 α	MALPVTALLPLALLHAARP
2	HA(태그)	GYPYDVDPYA
3	CD45- 게이트 1 (4131)	DIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDL ASGVPSRFKSGSGSDFTLTISDLECAAAAYCQSDGSSYAFGGGTEVVKV GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSYW IYVWRQAPGKLEWIACTYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLT AATATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSS
4	CD45- 게이트 2 (4122)	DIVMTQTPASVSEPVGGTIVIMCQASQSIENWLLAWYQQKPGQPPKLLIYQASKL ASGVPSRFKSGSGSTEYTLTISDLECAAAAYCQSYDSSGNVFFAFGGGTVK VVEGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLSEESGGDLVKPGASLLTCTASGFSFSA GYWICWVRQAPGKLEWIACTYAGRSSTYYANWVNGRFTIPKTSSTTVTLQMT SLSGADTASYFCARGNAGVAVGALWGPGLTVTVSS
5	TPS를 갖는 CD45- 게이트 1	DIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDL ASGVPSRFKSGSGSDFTLTISDLECAAAAYCQSDGSSYAFGGGTEVVKV GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSYW IYVWRQAPGKLEWIACTYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLT AATATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSS
6	TPS를 갖는 CD45- 게이트 2	DIVMTQTPASVSEPVGGTIVIMCQASQSIENWLLAWYQQKPGQPPKLLIYQASKL ASGVPSRFKSGSGSTEYTLTISDLECAAAAYCQSYDSSGNVFFAFGGGTVK VVEGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSLSEESGGDLVKPGASLLTCTASGFSFSA GYWICWVRQAPGKLEWIACTYAGRSSTYYANWVNGRFTIPKTSSTTVTLQMT SLSGADTASYFCARGNAGVAVGALWGPGLTVTVSS
171	CD45- 게이트 3 (RB/RO)	DILLTQSPATLSLSPGERATLSCRASQNIQTSIQWYQQKPGQAPRLLIRSSSES ISGIPSRFSGSGSDFTLTISDLEPEDFAVYYCQSNTPFTFGQGTKEIKG GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVLVEGAEVKPGASVKVSKASGYFTFTNYIIH WVKQEPGQGLEWIGYFNPYNHGTIKYNEKFKGRATLTADKSISTAYMELSSLRSE DTAVYYCARSGPYAWFDITNGQGITVTVSS
11	MUC16 CAR1 (53B6)	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIYYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHIS GVINHNPSLKRVSMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIW GGGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLTLSPGERSTLSCR ASQSFISNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGSDFTLTISR LEPEDFAVYYCQYQSSPFTFGQGTKEIKITTPAPRPPTPAFTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLY NELNLGRREEYDVLDRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

서열 번호	명칭	아미노산 서열
12	Sec49k	GFHTINATWVANITLVGPPDTFVITWYDTQGLWFCNGSRVKNPQIRHTCNDQNLTLIHVNKTYERTYMGYNROGTTKKEDYKVVVIPPATVVKPQPEPEYVFMGENKTLGPPPGTPTVWFNQDGKKFCEGEKVLHPEFNHTCDKQNLILLFVNFTHDGAYLGYNHQGTQRTHYEVTVLDLFPDSGQMKIENHSEETEQRNDEHNNWQKQGGQKQGQKTINQTKVNDRRKTAQKRPSKLPATIEAMLVTVTAGSNLTLVGPKEGKVTFWFDGDLKRPCEPNYRLRHECENNQNLTLLINVTKDYEETYYGTNDKDEGKRYRVKVNITNSQSVKIQPYTRQTTPDQEHKFELQFETNGNYDSKIP
13	UL11	HDACIPVVGKIGTNTVLNAVDFHFGDHVRWSYGGGAGYMLCVYTGSWTEYKPKDIIIFKCLSNNSLLLINVTVNYTNTYRTLTSLNNWVHNQHHHKFPGWNLDTCYSLTVNENGTFPTTTTKKPTTTTTRTTTTTKKTTTTTRITTAAKKTTISTTHHKHSSPKKSSIPNSHVEHHVGFETAETPLQPSPOHQHVATH
14	BTN3A1-IgV	QFSVLGPSPILAMVGEDADLPCHLFPTMSAETMELKWVSSSLRQVVNVYADGKEVEDRQSAAPYRGRTSILRDGITAGKAALRIHNVITASDSGKYLCTYFQDGDIFYEKA LVELKVA
15	BTN3A1-IgC	ALGSDLHVDVKGYKDGGIHLECRSTGWYPQPQIQWSNNKGENIPTVEAPVVDGVGLYAVAASVIMRGSSGEGVSCITRSSLGLEKTASISADPFFRSQRWIAALAGT
183	BTN3A1	QFSVLGPSPILAMVGEDADLPCHLFPTMSAETMELKWVSSSLRQVVNVYADGKEVEDRQSAAPYRGRTSILRDGITAGKAALRIHNVITASDSGKYLCTYFQDGDIFYEKA LVELKVAALGSDLHVDVKGYKDGGIHLECRSTGWYPQPQIQWSNNKGENIPTVEAPVVDGVGLYAVAASVIMRGSSGEGVSCITRSSLGLEKTASISADPFFRSQRWIAALAGT
16	0975-N-HA-4131scFv-V5-2G4S1MB-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFLTITISDLECADAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVVKGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTICTASGVSFSSSYWYVWRQAPGKGLEWIACTYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWPGTLVTVSSGGGGSGGGSLVPRGSKPIPNPLGLDSTLVPRGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYSWTVWRQAPGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGGQTMVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFLTITISRLPEPDAFVYVCQYQSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSGCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQGGQNLQYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR
17	0976-N-HA-4131scFv-V5-3G4S-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFLTITISDLECADAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVVKGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTICTASGVSFSSSYWYVWRQAPGKGLEWIACTYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSTTTVLQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWPGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSKPIPNPLGLDSTGGSGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYSWTVWRQAPGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGGQTMVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGSEIVLTQSPGTLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFLTITISRLPEPDAFVYVCQYQSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSGCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQGGQNLQYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR
18	0977-N-HA-4122scFv-V5-2G4S1MB-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGTITIMCQASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKSGSGTEYTLTISDLECADAATYYCQSYDSSGNVFFAFGGGTVVVEGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGLSLSLEESGGDLVKPGASLLTICTASGFSFAGYWCWVRQAPGKGLEWIACTYA

[0240]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		GRSGSTYYANWVNGRFTIPKTSSTTVTLQMTSLSGADTASYFCARGNAGVAVGA LWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGSLVPRGSKPIPNPLLGLDSTLVPRGSGGGGGSGG GGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRI HISGVNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSASF DIWQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERSTL SCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWFQGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLS LRAPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPFEMGGKPRKKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
19	0978-N-HA- 4122scFv-V5- 3G4S-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTASVSEPVGGTVTMC QASQSI SNLAWYQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKSGSGTEYTLTISD LECADAATYYCQSYDSSGNVFFAFGGGKTVVVEGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SLSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSAGYWCWVRQAPGKGLEWIACTYA GRSGSTYYANWVNGRFTIPKTSSTTVTLQMTSLSGADTASYFCARGNAGVAVGA LWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERSTL GGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRI HISGVNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSASF DIWQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERSTL SCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWFQGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLS LRAPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPFEMGGKPRKKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
20	01082-N-HA- 4131scFv- TPS1-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTASVSEPVGGSVTIKC QASQSFTYNLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAATYYCQADGSSYAFGGGTEVVVKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGQEQ LEESGGGLVKPGSLTILCTASGVFSFSSYWIYWRQAPGKGLEWIACTIYTGSS GSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARASAWIYGMDLWG PGTLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSLGRSDNHSPLGLAGSGGGGSGGGGSGGGG QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHIS GVNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIW QGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERSTLSCR ASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSSPWFQGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPFEMGGKPRKKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
21	01092-N-HA- 4122scFv- TPS1-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTASVSEPVGGTVTMC QASQSI SNLAWYQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKSGSGTEYTLTISD LECADAATYYCQSYDSSGNVFFAFGGGKTVVVEGGGGSGGGGSGGGGSGGGG SLSLEESGGDLVKPGASLTLTCTASGFSFSAGYWCWVRQAPGKGLEWIACTYA GRSGSTYYANWVNGRFTIPKTSSTTVTLQMTSLSGADTASYFCARGNAGVAVGA LWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSLGRSDNHSPLGLAGSGGGGSGGGGSGG GGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRI HISGVNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSASF DIWQGTMVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERSTL SCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLT ISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWFQGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLS LRAPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKK LLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPFEMGGKPRKKNPQEGLYNELQKDKMAEAYS EIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0241]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
22	01098-N-HA- 4131scFv-V5- 2XTPS1-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTIISD LECADAAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQEQ LEESGGGLVKPEGSLLTICTASGVSFSSSYWIYWRQAPGKGLEWIACTIYTGSS GSTYYASWAKGRFTVSETSTTTLQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWG PGTLVTVSSGGGSSLSGRSDNHSPLGLAGSKPIPNPLGLDSTLSGRSDNHSPL GLAGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYSWTWVRQAPAGQ LEWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARS GGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLTSL PGERSTLSGRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGS GTDFTLTIISRLPEPDAVYCYQQYGGSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPT IASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITLY CKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAP AYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRGRDPPEMGGKPRKPNPQEGLYNELQKD KMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
23	01099-N-HA- 4122scFv-V5- 2XTPS1-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGTVTIMC QASQISNWLAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKSGSGTEYTLTIISD LECADAAAYYCQSYDSSGNVFFAFGGGKIKVVVEGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SLSLEESGGDLVKPGASLLTICTASGFSFSAGYWICWVRQAPGKGLEWIACTYA GRSGSTYYANWVNGRFTIPKTSSTTVTLQMTSLSGADTASYFCARGNAGVAVGA LWGPGLVTVSSGGGSSLSGRSDNHSPLGLAGSKPIPNPLGLDSTLSGRSDNH SPLGLAGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYSWTWVRQA QGGLWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFC ARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTL SLSLSPGERSTLSGRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSG SGSGTDFTLTIISRLPEPDAVYCYQQYGGSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTP APTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVI TLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSA DAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRGRDPPEMGGKPRKPNPQEGLYNEL QKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
24	01102-N-HA- 4131-VL-RS- VH-TPS1-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTIISD LECADAAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGSSLSGRSDNHSPLGL AGSGGGSGGGSGGGGSLLEESGGDLVKPEGSLLTICTASGVSFSSSYWIYWRQA PGKGLEWIACTIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSTTTLQMTSLTAADTATY FCARASAWTYGMDLWGPGLVTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSSLSGRSDNHSPLGLA GSGGGSGGGSGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYSWTWVR QAPAGQGLEWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAV YFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSP GTLTSLSPGERSTLSGRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDR FSGSGSGTDFTLTIISRLPEPDAVYCYQQYGGSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRP PTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLS LVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFS RSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRGRDPPEMGGKPRKPNPQEGLY NELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
25	01103-N-HA- 4122-VL-RS- VH-TPS1-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGTVTIMC QASQISNWLAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKSGSGTEYTLTIISD LECADAAAYYCQSYDSSGNVFFAFGGGKIKVVVEGGGGSGGGSSLSGRSDNHS PLGLAGSGGGSGGGGSSLSLEESGGDLVKPGASLLTICTASGFSFSAGYWICWV RQAPGKGLEWIACTYAGRSGSTYYANWVNGRFTIPKTSSTTVTLQMTSLSGADT ASYFCARGNAGVAVGALWGPGLVTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGSSLSGRSDNHSPL GLAGSGGGSGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYSWT WVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAAD TAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLT QSPGTLTSLSPGERSTLSGRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGI PDRFSGSGSGTDFTLTIISRLPEPDAVYCYQQYGGSPWTFGQGTKEIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLL

[0242]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRCRFEEEEGGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNLQYNEINLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQE GLYNEIQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
26	01112-N-HA- 4131-VL-TMB- VH-V5- 2G4STMB-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAAYCQADGSSYAFGGGTEVTVKGGGGSGGGGSLVPRGSGGGSGG GGSQEQLEESGGGLVKPEGSLLTICTASGVSFSSSYWIYVWRQAPGKGLEWIA IYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATYFCARASAWTY GMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGSLVPRGSKPIPNPLLGLDSTLVPRGSGGG SGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWTWVRQAPAGGLEW GRIHISGVINHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGT YSAFDIWGGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGR STLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTD TLTISRLEPEDFAVYVCQQYGSFPWTFGGQTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIA SLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRCRFEEEEGGGCELRVKFSRSADAPAYQ QGNQYNEINLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNEIQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR
27	01113-N-HA- 4122-VL-TMB- VH-V5- 2G4STMB-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGTITIMC QASQISNWLAWYQQKPGQPPKLLIYQASKLASGVPSRFKSGSGTEYTLTISD LECADAAATYCCSYDSSGNVFFAFGGGTVKVVVEGGGGSGGGGSLVPRGSGGG SGGGGSGSLSEESGGDLVKPGASLLTICTASGFSFSAGYWCWVRQAPGKGLEW IACIYAGRSSTYYANWVNGRFTIPKTSSTVTLQMTSLSGADTASYFCARGNA GVAVGALWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGSLVPRGSKPIPNPLLGLDSTLVPRGSG GGGGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWTWVRQAPAGGL ENIGRIHISGVINHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSG GTYSAFDIWGGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEIVLTQSPGTLTSLSP GERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSG TDFTLTISRLEPEDFAVYVCQQYGSFPWTFGGQTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIA SQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYC KGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRCRFEEEEGGGCELRVKFSRSADAPA YQQGNQYNEINLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNEIQKDK MAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR
28	01121-N-HA- sec49k-V5- 2G4STMB-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYAGFHTINATWWANITLVGPPDTPV TWYDTQGLWFCNGSRVKNPQIRHTCNDQNLTLIHVNKTYERTYMGYNRQGTKE DYKVVVPPPPATVVKQPEPEYVVFYMGENKTLGPPGTPVTWTFNQDGKKFCEG EKVLHPEFNHTCDKQNLILLFVNTHDQAYLGYNHOGTQRTHYEVTVLDLFPDS GQMKIENHSEETEQQNDEHHNQKQGGGQKQGGQKTNQTKVNDRRKTAQKRPSKL KPATIEAMLVTITAGSNLTIVGPKAEGKVTWFDGLKRPCEPNYRLRHECENNQN LTLINVTKDYEYGYGNDKDEGKRYRVKVNNTNSQSVKIQPYTRQTTFDQEHK FELQFETNGNYDSKIPGGGGSGGGGSLVPRGSKPIPNPLLGLDSTLVPRGSGGG SGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWTWVRQAPAGGLEW IGRIHISGVINHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGT YSAFDIWGGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGE RSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYVCQQYGSFPWTFGGQTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIA QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRCRFEEEEGGGCELRVKFSRSADAPAYQ QGNQYNEINLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNEIQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR
29	01122-N-HA- UL11-V5- 2G4STMB-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYAHDACIPVVGKIGTINVTILNAVDFH PGDHVRWSYGPGGAGYMLCVYTGSWTEYKPKDIIKCLSNNSLLLINVTVNYTN TYRTLTSLNNVHNQHHHKFPWNLDTCYSLTVNENGTFPTTTTKKPTTTTRTT TTTTTKKTTTTTTAAKTTISTTHHKHSSPKKSSIPNSHVEHHVGFATAAE TPLQSPQHQHVATHGGGGSGGGGSLVPRGSKPIPNPLLGLDSTLVPRGSGGGG SGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWTWVRQAPAGGLEW

[0243]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		GRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTY SAFDIWDGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGER STLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKITTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRG RKKLIIYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQ GQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAE AYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
30	01207-N-HA- IgV-V5- 2G4STMB-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYAQFVSLGSPGPIILAMVGEDADLPC HLFPTMSAETMELKWVSSSLRQVNVYADGKEVEDRQSAPIYRGRTSILRDGITA GKAALRIHNVITASDSGKYLCTYQDGDIFYEKALVELKVAGGGSGGGGSLVPRGS KPIPNPLLGLDSTLVPRGSGGGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSSISYSWTWVRQPAQGQLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSL RLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWDGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGG GGGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLI YGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGT KVEIKITTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLIYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
31	01208-N-HA- IgC-V5- 2G4STMB-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYAALGSDLHVDVKGYKDGGIHLECR STGWYPQPIQWSNNKGENIPTVEAPVADGVGLYAVAASVIMRGSSGEGVSCT IRSSLLGLEKTASISIAIDPFFRSQRWIAALAGTGGGGSGGGGSLVPRGSKPI NPLLGLDSTLVPRGSGGGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI SYSSWTVWRQPAQGQLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLT SVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWDGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGG SEIVLTQSPGTLTSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAS TRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIK ITTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLA GTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLIYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEG GCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
33	4-1BB 세포 내 신호전달 도메인(ISD)	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCEL
34	CD3 ζ 세포 내 신호전달 도메인(ISD)	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR
35	CD28-IC(CD28 공자극 도메인)	RSKRSRGGHSDYNNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYRS
36	Fc γ RIIIa 힌지	GLAVSTISSFFPPGYQ
37	CD8 α 힌지	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACD
38	IgG1 힌지	EPKSPDKTHTCPPCPAPPVAGPSVFLFPKPKDTLMIARTPEVICVVVDVSHED PEVKFNWYVDGVEVHNAKTKPREEQYNSTYRVVSVLTVLHQDWLNGKEYCKKVS NKALPAPIEKTISKAKGQPREPQVYTLPPSRDELTKNQVSLTCLVKGFYPSDIA VEWESNGQPENNYKTTTPVLDSDGSFFLYSKLTVDKSRWQQGNVFCSCVMHEAL HNHYTQKSLSLSPGK
39	CD8 α 막관통(TM) 도메인	IYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYC

[0244]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
40	CD3 ζ 세포 내 신호전달 도메인(ISD)	RVKFSRSADAPAYQQGQNLQYLNELNLRREEYDVLDRGRGRDPFEMGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQA LPPR
41	Fc ϵ RI α -TM- IC(Fc ϵ RI α 사슬 막관통 및 세포 내 도메인)	FFIPLLVVILFAVDITGLFISTQQQVTFLL KIKRTRKGFRLNPHPKPNPKNN
42	Fc ϵ RI β - Δ ITAM(ITAM 을 갖지 않는 Fc ϵ RI β 사슬)	MDTESNRRANLALPQEPSSVPAFEVLEISPQEVSSGRLLKSASSPPLHTWLTVL KKEQEFGLVGTQILTAMICLCFGTVVCSVLDISHIEGDISSFKAGVPFWGAIFF SISGMLSIISERRNATYLVRGSLGANTASSIAGGTGITILIINLKSLAYIH SCQKFFETKCFMASFSIEIVVMMLFLTILGLSAVSLTICGAGEELKGNKVPE
43	CD28-IC(CD28 공자극 도메인)	RSKRSRGGHSDYNNMTPRRPGPTRKHYPYAPPRDFAAYS
44	Fc ϵ RI γ -SP(신호 펩티드)	MIPAVVLLLLLVEQAAA
45	Fc ϵ RI γ - Δ ITAM(ITAM 을 갖지 않는 Fc ϵ RI γ 사슬)	LGEPQLCYILDAILFLYGIIVLTLLYCRK IQVRKAAITSYEKS
46	GSG-P2A(GSG- P2A 리보솜 스킵 폴리-펩티드)	GSGAINFSLKQAGDVEENPGP
47	GSG-T2A(GSG- T2A 리보솜 스킵 폴리-펩티드)	GSGEGRGSLLTCGDVEENPGP
48	안전 스위치	CPYSNPFLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYSNPFLCSGGGGS PAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVV
49	안전 스위치- 아미노 말단	MGTSLLCWMALCLLGADHADACPYSNPFLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPA KPTTTACPYSNPFLCSGGGGSPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVH TRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVV
50	CD20 미토포	CPYSNPFLC
51	2xCD20 미토포	GSGGGGSCPYSNPFLCSGGGGSCPYSNPFLCSGGGGS
52	아미노 GS	GGGGSGGGSGGGSG
54	카르복시 GS	GGGGSGGGSGGGGS
55	V5	KPIPNPLLGLDST
56	리퍼-53B6 scFv	MALPVTALLPLALLHAARPQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGGSISYYS WTVVRQPAQGLEWIGRIHISGVINHNPSLKSrvSMSIDTSRTQFSLRLTSVIA ADTAVYFCARSGGTYSADFIDWGQGTMTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIV LTQSPGTLSLSPGERSTLSCRASQFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAI GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSEPWTFGQGTKEIK
57	GS 링커	GGGGSGGGSGGGGS
178	GS 서열 (1)	GGGGS
181	GS45 (GS 서열 2)	GGGGSGGGSGGGSGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
182	GS45 (3)	GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS
		프로테아제 절단 부위:
32	TMB 절단 부위	LVPRGS

[0245]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
53	TPS 절단	LSGRSDNHSPLGLAGS
89	MMP2/9/MTSP 부위 (1)	VHMPGLGFLGPRQARVVNG
90	MMP2/9/MTSP 부위 (2)	VHMPGLGFLGPGSARVVNG
91	MTSP(마트립타아 제) 부위(1)	RQARVVNG
92	MTSP 사이트 (2)	RQARVGSG
93	MMP2/9 (1)	VHMPGLGFLGP
94	MMP2/9 (2)	VHMPISFLGP
95	MTSP (3)	PMAKK
96	MTSP (4)	PMAKGS
97	MTSP (5)	LSGRSDNH
98	MTSP (6)	LSGRSDSH
103	MMP (부위 3)	SPLGLAGS
104	MMP (부위 4)	PLGVRGK
105	MTSP (7)	PMAKG
106	MTSP (8)	GSARVVNG
프로테아제 절단 부위를 갖는 링커 서열		
7	GS (45aa)	GGGGSGGGSGGGSGSKPIPNPLLGLDSTGGGSGSGGGSGGGGS
8	GSTMB (45aa)	GGGGSGGGSLVPRGSKPIPNPLLGLDSTLVPRGSGGGSGGGGS
9	GSTPS1 (45aa) (TPS1 (45aaa)로도 지칭됨; TPS3 (45aa) 및 TPS2 (45aa)와 동일한 서열)	GGGGSGGGSGGGSGLSGRSDNHSPLGLAGSGGGSGGGSGGGGS
10	GSTPS2 (55aa)(“TPS2 (55aa)”로도 지칭됨)	GGGGSLSGRSDNHSPLGLAGSKPIPNPLLGLDSTLSGRSDNHSPLGLAGSGGGGS
99	TPS4 (25 aa)	GGGGSVHMPGLGFLGPRQARVVNGGS
100	TPS5 (25aa)	GGGGSVHMPGLGFLGPGSARVVNGGS
101	TPS6 (25aa)	GGGGSGGGSPMAKKGGGGSGGGGS
102	TPS7 (25aa)	GGGGSGGGSPMAKSGGGSGGGGS
107	TPS4 (45aa)	GGGGSGGGSGGGSVHMPGLGFLGPRQARVVNGSGGGSGGGGS
172	TPS8 (25aa)	GSSPLGLAGSGGGSGGGSPMAKK
173	TPS9 (25aa)	GGSVHMPGLGFLGPGSGGGSPMAKK
174	TPS10 (25aa)	GGSPLGVRGKGGGGSGGGSPMAKK
175	TPS11 (25aa)	GGSSPLGLAGSGGGSRQARVVNG
176	TPS12 (25aa)	GGSVHMPGLGFLGPGGSRQARVVNG
177	TPS13 (25aa)	GGSPLGVRGKGGSGGSRQARVVNG
108	TPS5 45aa	GGGGSGGGSGGGSVHMPGLGFLGPGSARVVNGSGGGSGGGGS

[0246]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
109	TPS6 20aa	GGGGSPMAKKGSGSGGGG
110	TPS6 25aa	GGGGSGGGGSPMAKKGSGSGGGG
111	TPS6 30aa	GGGGSGGGGSPMAKKGSGSGGGGSGGGG
112	TPS6 35aa	GGGGSGGGGSGGGGSPMAKKGSGSGGGGSGGGG
113	TPS6 45aa	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSPMAKKGSGSGGGGSGGGGSGGGG
114	TPS7 45aa	GGGGSGGGGSGGGGSGGGGSPMAKKGSGSGGGGSGGGGSGGGG
115	TPS8 45aa	GGGGSGGGGSGSSPLGLAGSGGGGSGGGGSPMAKKGSGSGGGG
116	TPS9 45aa	GGGGSGGGGSGGSHMPLGLFLPGSGGGGSPMAKKGSGSGGGG
117	TPS10 45aa	GGGGSGGGGSGGSSPLGVRKGSGGGGSGGGGSPMAKKGSGSGGGG
118	TPS11 45aa	GGGGSGGGGSGGSSPLGLAGSGSGGSRQARVNVGGGGSGGGG
119	TPS12 45aa	GGGGSGGGGSGGSHMPLGLFLPGGSRQARVNVGGGGSGGGG
120	TPS13 45aa	GGGGSGGGGSGGSSPLGVRKGSGGGGSRQARVNVGGGGSGGGG
예시적인 프로테아제 활성화 CD45- 게이트 MUC16- 특이적 CAR		
121	N-HA- 4131scFv- TPS4-53B6	MALPVTALLPLALLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG LEESGGGLVKPEGSLLTICTASGVSFSSSYWYVVRQAPGKLEWIAICIYTGSS GSTYYASWAKGRFTVSETSSITVILQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWG PGTLIVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSHMPLGLFLGPRQARVNVGGGGSGGGG QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYSWTVVRQAPAGQGLEWIGRIHIS GVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIW GQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCR ASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSFPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQITQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPFMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
122	N-HA- 4131scFv- TPS5-53B6	MALPVTALLPLALLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG LEESGGGLVKPEGSLLTICTASGVSFSSSYWYVVRQAPGKLEWIAICIYTGSS GSTYYASWAKGRFTVSETSSITVILQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWG PGTLIVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSHMPLGLFLGPGSARVNVGGGGSGGGG QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYSWTVVRQAPAGQGLEWIGRIHIS GVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIW GQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCR ASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSFPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQITQEEDGCSRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDKRRGRDPFMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
123	N-HA- 4131scFv- TPS6-53B6	MALPVTALLPLALLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSGGGG LEESGGGLVKPEGSLLTICTASGVSFSSSYWYVVRQAPGKLEWIAICIYTGSS GSTYYASWAKGRFTVSETSSITVILQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWG PGTLIVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSPMAKKGSGGGGSGGGGSGGGG QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISSYSWTVVRQAPAGQGLEWIGRIHIS GVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIW GQGTMTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCR ASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR

[0247]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		LEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREYDVLDRGRDPEMGGKPRKPNQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
124	N-HA- 4131scFv- TPS7-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFLTISD LECADAAAYCQSADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQ LEESGGGLVKPEGSLTLTCTASGVSFSSSYWIYVVRQAPGKGLEWIAICIYTGSS GSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWG PGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGS QVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYSWTWRQAPAGQGLEWIGRIHIS GVTNHNPSLKSRSMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSADFIDW GGGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERSTLSR ASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFLTISR LEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRP EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLY IFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREYDVLDRGRDPEMGGKPRKPNQEGLYNELQKDKMAEAYSEIG MKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
125	N-HA- 4131scFv- 2XTPS4-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFLTISD LECADAAAYCQSADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGSGGGSVHMLGFLGPRQA RVVNGSGGGSGGQLEESGGGLVKPEGSLTLTCTASGVSFSSSYWIYVVRQAP GKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATYF CARASAWTYGMDLWGPGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSVHMLGFLGPRQARV VNGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYSWTWRQ PAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVY FCARSGGTYSADFIDWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPG TSLSPGERSTLSRSGSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLIYGASTRAIGIPDRF SGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRGRDPEMGGKPRKPNQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
126	N-HA- 4131scFv- 2XTPS5-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFLTISD LECADAAAYCQSADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGSGGGSVHMLGFLGPGSA RVVNGSGGGSGGQLEESGGGLVKPEGSLTLTCTASGVSFSSSYWIYVVRQAP GKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATYF CARASAWTYGMDLWGPGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSVHMLGFLGPGSARV VNGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYSWTWRQ PAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVY FCARSGGTYSADFIDWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPG TSLSPGERSTLSRSGSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLIYGASTRAIGIPDRF SGSGSGTDFLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDRGRDPEMGGKPRKPNQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
127	N-HA- 4131scFv- 2XTPS6-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFLTISD LECADAAAYCQSADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGSGGGSGGGSGMAKGGG SGGGSGGGSGGQLEESGGGLVKPEGSLTLTCTASGVSFSSSYWIYVVRQAP GKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATYF CARASAWTYGMDLWGPGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGMAKGGG SGGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYSWTWRQ

[0248]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		PAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVY FCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPG TSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYQSSPWFQGTKEIKTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGDCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR
128	N-HA- 4131scFv- 2XTPS7-53B6	MALFVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAYYCQADGSSSYAFGGTEVVVKGSGGGSGGGSGGGSGGGSPMAKSGGG GGGGGGSGGGSGQQLQESGPGLVKPESETLSLTCTVSGGSIYYSWTWVRQAP GKGLEWIACIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSTTTVTLQMTSLTAADTATYF CARASAWTYGMDLWPGTILTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSPMAKSGGG GGGGGGGGGGSGVQLQESGPGLVKPESETLSLTCTVSGGSIYYSWTWVRQ PAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVY FCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPG TSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRF SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYQSSPWFQGTKEIKTTTPAPRPP TPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSL VITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGDCSCRFPEEEEGGCELRVKFSR SADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYN ELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR
129	N-HA-BTN3A1- V5-2G4STMB- 53B6	MALFVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYAQFVSLGSPGPIILAMVGEDADLPC HLFPMTSAETMELKWWSSSLRQVNVYADGKEVEDRQSAFYRGRTSILRDGITA GKAALRIHNVITASDQKYLQYFQDGFYEKALVELKVAALGSDLHVDVKYKDG GIHLECRSTGWYPPQPIQWSNNKGENIPTVEAPVADGVGLYAVAASVIMRGSS GEGVCTIRSSLLGLEKTASISADPFRRSAQRWIAALAGTGGGGSGGGGSLVP RGSKPIPNPFLGLDSTLVPRGSGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPESETLSLT TVSGGSIYYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRT QFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGG GGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPR LLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYQSSPWFQ GTKEIKTTTPAPRPPPTAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAFLAGTCGVLLLSLVIITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGDCSC RFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPFR
130	N-HA-RORB-V5- 2G4STMB-53B6	MALFVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADILLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQNIIGTSIQWYQKPGQAPRLLIRSSSESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYCCQSNTPFTFQGTIKLEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQL VESGAEVKKPGASVKVCKASGYFTNYIIHWVKQEPGQGLEWIGYFNPYNHGT KYNEKFKGRATLTADKSISTAYMELSSLRSEDTAVYCARSGPYAWFDTWQGT ITVTVSSGGGGSGGGSLVPRGSKPIPNPFLGLDSTLVPRGSGGGSGGGSGVQ LQESGPGLVKPESETLSLTCTVSGGSIYYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGV TNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQ TMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERSTLSCRAS QSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLE PEDFAVYCCQYQSSPWFQGTKEIKTTTPAPRPPPTAPTIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVIITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGDCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR
131	N-HA-RORB-V5- 3G4S-53B6	MALFVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADILLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQNIIGTSIQWYQKPGQAPRLLIRSSSESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYCCQSNTPFTFQGTIKLEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEVQL VESGAEVKKPGASVKVCKASGYFTNYIIHWVKQEPGQGLEWIGYFNPYNHGT

[0249]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		KYNEKFKGRATLTADKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARS GPYAWFDTWGQGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGSGSKPIPNLLGLDSTGGSGSGGGSGGGSGSQVQ LQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISYYSWTWVRQPAQGQLEWIGRIHISGVT NHNPSLKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERSTLSCRASQ SFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSRCRFEEEEGGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
132	N-HA-RORB- TPS4-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADILLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQNIQTISIQWYQQKPGQAPRLIRSSSESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQQSNTWPFTEFGQGTKEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGSEVQL VESGAEVKKPGASVKVSCASGYTFITNYIIHWVKQEPGQGLEWIGYFNPYNHGT KYNEKFKGRATLTADKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARS GPYAWFDTWGQGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGVHMLPLGFLGPRQARVNVNGSGGGSGGGSGSQVQ LQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISYYSWTWVRQPAQGQLEWIGRIHISGVT NHNPSLKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERSTLSCRASQ SFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSRCRFEEEEGGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
133	N-HA-RORB- TPS6-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADILLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQNIQTISIQWYQQKPGQAPRLIRSSSESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQQSNTWPFTEFGQGTKEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGSEVQL VESGAEVKKPGASVKVSCASGYTFITNYIIHWVKQEPGQGLEWIGYFNPYNHGT KYNEKFKGRATLTADKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCARS GPYAWFDTWGQGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGPMAGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGSQVQ LQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISYYSWTWVRQPAQGQLEWIGRIHISGVT NHNPSLKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQG TMVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGSEIVLTQSPGTLSSLSPGERSTLSCRASQ SFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEP EDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEAC RPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFK QPFMRPVQTTQEEDGCSRCRFEEEEGGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNEL NLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR
134	N-HA-RORB- 2XTPS4-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADILLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQNIQTISIQWYQQKPGQAPRLIRSSSESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTISS LEPEDFAVYYCQQSNTWPFTEFGQGTKEIKGGGGSGGGSGGGSGGGSGSEVQL VESGAEVKKPGASVKVSCASGYTFITNYIIHWVKQEPGQGLEWIGYFNPYNHGT KYNEKFKGRATLTADKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RSGPYAWFDTWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGVHMLPLGFLGPRQARVNVNG SGGGSGGGSGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISYYSWTWVRQPAQ QLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCA RSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGSEIVLTQSPGTLSS LSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGS SGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWTFGQGTKEIKTTTPAPRPPTPA PTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSRCRFEEEEGGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQUALPFR

[0250]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
135	N-HA-RORB- 2XTPS6-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADILLTQSPATLSLSPGERATLSC RASQNIQTSTIQWYQQKPGQAPRLLIRSSSESISGIPSRFSGSGSGTDFTLTIS LEPEDFAVYYCQSQNTWFFTFGQGTKEIKGGGSGGGSGGGSGGSPMAKKGSGG SGGGSGGGSGGGSEVQLVESGAEVKKPGASVKVSCKASGYTFINYLIIHWVKQEPGQ GLEWIGYFNPYNHGTKEYNEFKGRATLTADKSISTAYMELSSLRSEDTAVYYCA RSGPYAWFDTWGQGTITVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSPMAKKGSGGSGG SGGGSGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIYYSWTIVRQAPAG QGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCA RSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGSEIVLTQSPGTLS LSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGS GSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQSSPWTFGQGTKEIKITTPAPRPPTPA PTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT LYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQITQEEEDGSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQ KDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR
136	V5-GS20- 4131scFv- TPS1-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLGLDSTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYYCQADGSSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WYVWRQAPGKGLEWIACIYTSSGSGTYASNAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGLSGRSD NHSPLGLAGSGGGSGGGSGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI YYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG EIVLTQSPGTLSLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQSSPWTFGQGTKEIK ITTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQITQEEEDGSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPFR
137	V5-GS20- 4131scFv- TPS4-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLGLDSTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYYCQADGSSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WYVWRQAPGKGLEWIACIYTSSGSGTYASNAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGVHMPLG FLGPRQARVNGSGGGSGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI YYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG EIVLTQSPGTLSLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQSSPWTFGQGTKEIK ITTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQITQEEEDGSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPFR
138	V5-GS20- 4131scFv- TPS6-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLGLDSTGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYYCQADGSSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WYVWRQAPGKGLEWIACIYTSSGSGTYASNAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGSP MAKKGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI YYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGG EIVLTQSPGTLSLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQSSPWTFGQGTKEIK

[0251]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		TTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRVQTTQEEDGCSRCRFPPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPMEGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
139	V5-GS20- 4131scFv- 2XTPS6-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAAAAYYCQADGSSYAFGGTEVTVVK GGGGSGGGSGGGSGPMAGKGGGGSGGGSGGGSGGQEEESGGGLVKPEGSL TLTCTASGVSFSSSYWIYVWRQAPGKLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTV SETSSITVTLQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSG GGGGSGGGSGGGSGPMAGKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISSYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVSM SIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSG GGGGSGGGSGGGSGEIVLTQSPGTLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQ RPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPWFPGQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRVQTTQE EDGCSRCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPMEGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR
140	V5-GS20- 4131scFv- GS45-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAAAAYYCQADGSSYAFGGTEVTVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEEESGGGLVKPEGSLTLTCTASGVSFSSSY WIYVWRQAPGKLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSITLTLCTVSGGSI YYSWTVWRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSG EIVLTQSPGTLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWFPGQGTKEIK TTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRVQTTQEEDGCSRCRFPPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPMEGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
141	4131scFv-V5- 2XTPS1-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECAAAAYYCQADGSSYAFGGTEVTVVKGGGGSGGGSGGSLGRSDNHSPLGL AGSGGGSGGGSGGQEEESGGGLVKPEGSLTLTCTASGVSFSSSYWIYVWRQA PGKLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATY FCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGSGKPIPNPLGLDSTGGGSL SGRSDNHSPLGLAGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSITLTLCTVS GGSISSYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFS LRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSG GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLI YGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSSPWFPGQGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRVQTTQEEDGCSRCRFP EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPMEG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
142	4131scFv-V5- 2XTPS4-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECAAAAYYCQADGSSYAFGGTEVTVVKGGGGSGGGSGGSMPLFLGPRQA RVVNGSGGGSGGQEEESGGGLVKPEGSLTLTCTASGVSFSSSYWIYVWRQAP GKLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATYF

[0252]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		CARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGSKPIPNPLLGLDSTGGGGSVH MPLGFLGPQARVYVNGSGGGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSIISYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSL RLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTSSGGGGSGGGGGSGGGGSG GGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPWTFGQGTK VEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNLNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
143	4131scFv-V5- 2XTPS5-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVVKGGGGSGGGGSGGGGSMPLGFLGPGSA RVVNGSGGGGSGQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSYWIYVWRQAP GKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATYF CARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGSKPIPNPLLGLDSTGGGGSVH MPLGFLGPGSARVYVNGSGGGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSIISYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSL RLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTSSGGGGSGGGGGSGGGGSG GGGSEIVLTQSPGTLTSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIY GASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPWTFGQGTK VEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEE EEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNLNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGG KPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTY DALHMQALPPR
144	4131scFv-V5- 2XTPS6-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVVKGGGGSGGGGSGGGGSPMAKGGG GSGGGSGGGGSGQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSYWIYVWRQAP GKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATYF CARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGSKPIPNPLLGLDSTGGGGSPM AKKGGGGSGGGSGGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIY YSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSV TAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE IVLTQSPGTLTSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTR AIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPWTFGQGTKVEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYQQGQNLNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHM QALPPR
145	4131scFv-V5- 2XTPS7-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVVKGGGGSGGGGSGGGGSPMAKSGG GSGGGSGGGGSGQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSYWIYVWRQAP GKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSITVTLQMTSLTAADTATYF CARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGSKPIPNPLLGLDSTGGGGSPM AKGSGGGSGGGSGGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIY YSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSV TAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTSSGGGGSGGGGSGGGGSGGGGSE IVLTQSPGTLTSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTR AIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYGSPPWTFGQGTKVEIKT TTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEGGC ELRVKFSRSADAPAYQQGQNLNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRK

[0253]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDLGYQLGLSTATKDTYDALHM QALPPR
146	N-HA- 4131scFv- GS30-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQEQ LEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSYWYVVRQAPGKGLEWIAICIYTGSS GSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWG PGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSIYYSWTVVRQAPGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMS SIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGS GGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQ RPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQ SSPWFQGTGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRG LDFACDIYIWAPLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFPPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNLQYNELNLGRREEYDVL DKRRGRDPEMGGKPRKPNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDLGY QLGLSTATKDTYDALHMALPPR
147	N-HA- 4131scFv- GS20-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQEQ LEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSYWYVVRQAPGKGLEWIAICIYTGSS GSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWG PGTLVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVS GGSIYYSWTVVRQAPGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFS LRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGS GGGGSEIVLTQSPGTLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLI YGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSSPWFQGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNLQYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMG KPRKPNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDLGYQLGLSTATKDT YDALHMALPPR
148	N-HA- 4131scFv- GS10-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYADIVMTQTTPASVSEFVGGSVTIKC QASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASDLASGVPSRFKSGSGTDFTLTISD LECADAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVKGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQEQ LEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSYWYVVRQAPGKGLEWIAICIYTGSS GSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWG PGTLVTVSSGGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIYYSWT WVRQAPGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAAD TAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLT QSPGTLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSSPWFQGTGKVEIKTTTPA PRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGV LLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNLQYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPEMGGKPRKPNPQ GLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHDLGYQLGLSTATKDTYDALHMALP PR
149	V5-GS20- 4131scFv- TPS6-35-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGSGGG SDIVMTQTTPASVSEFVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECADAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WYVVRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSPMAKKG GGGGSGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIYYSWTVVRQ AGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYF CARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFS SGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYQSSPWFQGTGKVEIKTTTPAPRPPT

[0254]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
150	V5-GS20- 4131scFv- TPS6-30-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WIYVWRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGGGSGPMAGKGGGSG GGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIYYSWTVWRQAPAGQGL EWIGRIHISGVTNHNPISLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSG GTYSAFDIWQGMVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSPGERST LSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYQCQYGGSPWTFGGGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
151	V5-GS20- 4131scFv- TPS6-25-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WIYVWRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGGGSGPMAGKGGGSG GGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIYYSWTVWRQAPAGQGLEWIGRI HISGVTNHNPISLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYS AFDIWQGMVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSPGERST LSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYQCQYGGSPWTFGGGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
152	V5-GS20- 4131scFv- TPS6-20-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WIYVWRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGPMAGKGGGSGGGSG VQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIYYSWTVWRQAPAGQGLEWIGRIHISG VTNHNPISLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYS AFDIWQGMVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSPGERSTLSCRA SQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISR LEPEDFAVYQCQYGGSPWTFGGGKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPE ACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYI FKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGNQLYN ELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
153	V5-GS20- 4131scFv- 2XTPS6-35- 53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVK GGGGSGGGSGGGSGPMAGKGGGSGGGSGGGSGGGSGGQEQLEESGGGLVKPEGS LLTCTASGVSFSSSYWIYVWRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTV SETSTTVILQMTSLTAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSG GGSGGGSGPMAGKGGGSGGGSGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTV SGSIYYSWTVWRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPISLKSRSVMSIDTSRTQF SLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYS AFDIWQGMVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGG

[0255]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		GGGGSEIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLII YGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYSSPWFPGQGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDP EMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
154	V5-GS20- 4131scFv- 2XTPS6-30- 53B6	MALPVTALLPLALLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGSDTDFTLTISDLECAAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVK GGGGSGGGSGGGSGGPMMAKKGSGSGGGSGGGSGGQLEESGGGLVKPEGSL TLTCTASGVSFSSSYWIYWRQAPGKGLEWIAIYTGSSGSTYYASWAKGRFTV SETSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARASANTYGM DLWGPGTLVTVSSGGGGSG GGGSPMAKKGSGSGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSIS YYSWTWVRQPAQGLEWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGG EIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLIIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYSSPWFPGQGTKEIK TTTPAPRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDP EMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
155	V5-GS20- 4131scFv- 2XTPS6-25- 53B6	MALPVTALLPLALLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGSDTDFTLTISDLECAAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVK GGGGSGGGSGGGSGGPMMAKKGSGSGGGSGGGSGGQLEESGGGLVKPEGSL TLTCTASGVSFSSSYWIYWRQAPGKGLEWIAIYTGSSGSTYYASWAKGRFTV SETSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARASANTYGM DLWGPGTLVTVSSGGGGSG GGGSPMAKKGSGSGGGSGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWT WVRQPAQGLEWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAAAD TAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLT QSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLIIYGASTRAIGI PDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYSSPWFPGQGTKEIKTTTPA PRPPTPAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRV KFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDP EMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
156	V5-GS20- 4131scFv- 2XTPS6-20- 53B6	MALPVTALLPLALLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGSDTDFTLTISDLECAAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVK GGGGSGGGSGGGSGGPMMAKKGSGSGGGSGGGSGGQLEESGGGLVKPEGSL TLTCTASGVSFSSSYWIYWRQAPGKGLEWIAIYTGSSGSTYYASWAKGRFTV SETSSSTTVTLQMTSLTAADTATYFCARASANTYGM DLWGPGTLVTVSSGGGGSG MAKKGSGSGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSSISYYSWTWVRQ AGQGLEWIGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAAADTAVYF CARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLIIYGASTRAIGIPDRFS GSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQQYSSPWFPGQGTKEIKTTTPAPRPPT PAPTIIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDKRRGRDP EMGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALP PR
157	V5-GS20- 4131scFv- TPS8-53B6	MALPVTALLPLALLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGSDTDFTLTISDLECAAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGQLEESGGGLVKPEGSLTLTCTASGVSFSSSY

[0256]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		WYIYVVRQAPGKGLEWIACTYTGSSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGGSSPLGLAGSG GGGGGGGGSPMAKKGSGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIS YYSWTWVRQPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGS EIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSPPWTFGQGTKEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGDCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
158	V5-GS20- 4131scFv- TPS9-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYCQSSADGSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGGGSGGGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WYIYVVRQAPGKGLEWIACTYTGSSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGGSGGSHMPLGFL PGGGGGGGSPMAKKGSGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIS YYSWTWVRQPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGS EIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSPPWTFGQGTKEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGDCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
159	V5-GS20- 4131scFv- TPS10-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYCQSSADGSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGGGSGGGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WYIYVVRQAPGKGLEWIACTYTGSSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGGSGGSPGVRGKG GGGGSGGGSPMAKKGSGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIS YYSWTWVRQPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGS EIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSPPWTFGQGTKEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGDCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
160	V5-GS20- 4131scFv- TPS11-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEFVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAADAAAYCQSSADGSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGGGSGGGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WYIYVVRQAPGKGLEWIACTYTGSSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGGGSGGSPGLGLAGS GSGGGSRQARVVGSGGGSGGGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIS YYSWTWVRQPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVTVSSGGGGSGGGGGSGGGGGSGGGGS EIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYCCQYGSPPWTFGQGTKEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGDCSCRFPEEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPGEMGGKPRR

[0257]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
161	V5-GS20- 4131scFv- TPS12-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQT PASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAAAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WIYVWRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGSHMPLGFL GPGGGSQRARVNVNGGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGGSIS YYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGS EIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSFPWTFGQGTKEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDDGCSCRFPFEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPMEGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
162	V5-GS20- 4131scFv- TPS13-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQT PASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAAAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WIYVWRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGSPGVGRKG GSGGGSQRARVNVNGGGGSGGGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGGSIS YYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGS EIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSFPWTFGQGTKEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDDGCSCRFPFEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPMEGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
163	V5-GS20- 4131scFv- GS45-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQT PASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAAAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WIYVWRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGSGG GGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGGSIS YYSWTWVRQAPAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTS VTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGS EIVLTQSPGTLISLSPGERSTLSCRASQSFSTSNYLAWYQQRPQAPRLLIYGAST RAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYQGSFPWTFGQGTKEIK TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAG TCGVLLLSLVITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEDDGCSCRFPFEEEGG CELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREYDVLDKRRGRDPMEGGKPRR KNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALH MQALPPR
164	V5-GS20- 4131scFv- GS35-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQT PASVSEPVGGSVTIKCQASQSFYNLLAWYQQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAAAAYYCQADGSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGGQEQLEESGGGLVKPEGSLLTCTASGVSFSSSY WIYVWRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSSSTTVILQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGGSISYYSWTWVRQ APAGQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYF

[0258]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		CARSGGTYSAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGT LSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFS SGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYQSSPWFQGGTKVEIKTTTPAPRPPT PAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLV ITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRS ADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRGRDPFEMGGKPRKPNQEGLYNE LQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
165	V5-GS20- 4131scFv- GS25-53B6	MALFVTALLPLALLHAARPGKPIPNPLLGLDSTGGGGSGGGSGGGSGGGG SDIVMTQTPASVSEPVGGSVTIKQASQSFYNLLAWYQKPGQPPKLLIYDASD LASGVPSRFKSGSGTDFTLTISDLECAAAAYCQADGSSYAFGGGTEVVVK GGGGSGGGSGGGSGGGSGGQLEESGGGLVKPESLTLTCTASGVFSSSSY WIYWRQAPGKGLEWIAICIYTGSSGSTYYASWAKGRFTVSETSTTVTLQMTSL TAADTATYFCARASAWTYGMDLWGPGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGGSGVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSIYYSWTWVRQAPQGLEWIGR IHISGVTNHNP SLKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYS FDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERST LSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGGTDFTL TISRLEPEDFAVYQCQYQSSPWFQGGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRK KLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQG NQLYNELNLRREEYDVLDRGRDPFEMGGKPRKPNQEGLYNELQKDKMAEAY SEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
166	N-HA-IgV- GS45-53B6	MALFVTALLPLALLHAARPGYPYDVPDYAQFVSLGPSGPILAMVGEDADLPC HLFPMTSAETMELKWWSSSLRQVNVVADGKEVEDRQSAFYRGRTSILRDGITA GKAALRIHNVNTASDSGKYLCTYFDGDFYEKALVELKVAAGGGSGGGSGGGSGG GGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGG GGSIYYSWTWVRQAPQGLEWIGRIHISGVTNHNP SLKSRVMSIDTSRTQFS LRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGG GGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLI YGASTRAIGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYQSSPWFQGGT KVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPE EEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRGRDPFEMG GKPRKPNQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDT YDALHMQALPPR
167	N-HA-IgC- GS45-53B6	MALFVTALLPLALLHAARPGYPYDVPDYAALGSDLHVDVKYKDGGIHLECR STGWYPQPIQWSNNKGENIPTVEAPVADGVGLYAVAAVIMRGSSGEGVSCT IRSSLLGLEKTASISADPFFRSAQRWIAALAGTGGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI YYSWTWVRQAPQGLEWIGRIHISGVTNHNP SLKSRVMSIDTSRTQFSLRLT SVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGG SEIVLTQSPGTLSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGAS TRAIGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYQSSPWFQGGTKVEI KTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWA PLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEE EGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLRREEYDVLDRGRDPFEMGGKPR RKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHDGLYQGLSTATKDTYDAL HMQALPPR
168	N-HA-BTN3A1- GS45-53B6	MALFVTALLPLALLHAARPGYPYDVPDYAQFVSLGPSGPILAMVGEDADLPC HLFPMTSAETMELKWWSSSLRQVNVVADGKEVEDRQSAFYRGRTSILRDGITA GKAALRIHNVNTASDSGKYLCTYFDGDFYEKALVELKVAALGSDLHVDVKYKDG GIHLECRSTGWYPQPIQWSNNKGENIPTVEAPVADGVGLYAVAAVIMRGSS GEGVSCTIRSSLLGLEKTASISADPFFRSAQRWIAALAGTGGGGSGGGSGGGSGG SGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSI YYSWTWVRQAPQGLEWIGRIHISGVTNHNP SLKSRVMSIDTSRTQFSLRLT SVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGG GGSGGGGSEIVLTQSPGTLSLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPR LLIYGASTRAIGIPDRFSGSGGTDFTLTISRLEPEDFAVYQCQYQSSPWFQ

[0259]

서열 번호	명칭	아미노산 서열
		QGTKEIKTTTTAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDI YIWAFLAGTCGVLLLSLVIITLYCKRGRKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCR FPEEEGGCELRVKFSSADAPAYQQGQNLVYNELNLRREEYDVLKRRGRDP EMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTAT KDTYDALHMQALPPR
169	N-HA-sec49k- GS45-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYAGFHTINATWWANITLVGPPDTPV TWYDTQGLWFCNGSRVKNPQIRHTCNDQNLTLIHVNKTYERTYMGYNRQGTKE DYKVVVIPPAPATVKPQPEPEYVFMGENKTELEGGPTPTVTFNQDGKKECEG EKVLHPEFNHTCDKQNLILLFVNFTHDGAYLGYNHQGTQRTHYEVTVDLDFPDS GQMKIENHSEETEQQNDEHNNWQKQGGQKQGGQKINQTKVNDRRKTAQKRPSKL KPATIEAMLVITAGSNLTLVGPKAEGKVTWFDGLKRPCEPNYRLRHECENNQN LTLINVTKDYEYTGINDKDEGRYRVKVNITNSQSVKIQPYTRQTTFDQEHK FELQFETNGNYDSKIPGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG SGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYSWTWVRQPAQGQLEW IGRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGT YSAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSPGE RSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTD FTLTISRLEPEDFAVYCCQYQSSPFTFGQGTKEIKTTTTAPRPPTPAPTIAS QPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVIITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEGGCELRVKFSSADAPAYQ QGQNLVYNELNLRREEYDVLKRRGRDPFEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAE EAYSEIGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR
170	N-HA-UL11- GS45-53B6	MALPVTALLPLALLLHAARPGYPYDVPDYAHDACIPVVGKIGTNVILNAVDFH PGDHVRWSYGGGAGYMLCVYTGSWTEYKPKDIIIFKCLSNNSLLINVTVNYTN TYRTILSLNNVHNQHHKFPGWNLDTCYSLVNNENGTFPTTTTKPTTTTTRTT TTTTTKTTTTTRTTAAKTTTISTTHKHSSPKKSTPNSHVEHHVGFATAAE TFLQSPQHQHVATHGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSGGG SGGGSGGQVQLQESGPGLVKPSSETLSLCTVSGGSISSYSWTWVRQPAQGQLEWI GRIHISGVTHNPNLSKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGT YSAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGSGGGSEIVLTQSPGTLSPGER STLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDF TLTISRLEPEDFAVYCCQYQSSPFTFGQGTKEIKTTTTAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAFLAGTCGVLLLSLVIITLYCKR GRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPPEEEGGCELRVKFSSADAPAYQ QGQNLVYNELNLRREEYDVLKRRGRDPFEMGGKPRRKNPQEGLYNELQDKMAE EAYSEIGMKGERRRGKGGHGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR

[0260]

[0261]

MUC16-특이적 CAR

[0262]

또 다른 양태에서, MUC16에 특이적으로 결합하는 CAR이 본원에 제공되며, 여기에서 CAR은 서열번호 58에 나타난 서열을 갖는 VH 영역, 및/또는 서열번호 59에 나타난 서열을 갖는 VL 영역을 포함하는 세포의 리간드-결합 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, VH 및 VL은 가요성 링커에 의해 함께 연결된다. 일부 구현예에서, 가요성 링커는 서열번호 57에 나타난 아미노산 서열((GGGS)₃)을 포함한다.

[0263]

또 다른 양태에서, 세포의 리간드-결합 도메인, 제1 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 MUC16 특이적 키메라 항원 수용체(CAR)가 제공되며, 여기에서 세포의 도메인은 중쇄 가변(VH) 영역 및 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 단쇄 Fv 단편(scFv)을 포함하되, VH 영역은 (i) 서열번호 60 또는 63에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 61 또는 64에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VH 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 (iii) 서열번호 62 또는 65에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VH 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함한다.

[0264]

또 다른 양태에서, 세포의 리간드-결합 도메인, 제1 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 MUC16 특이적 키메라 항원 수용체(CAR)가 제공되며, 여기에서 세포의 도메인은 중쇄 가변(VH) 영역 및 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 단쇄 Fv 단편(scFv)을 포함하되, VL 영역은 (i) 서열번호 66 또는 69에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VL 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 67 또는 70에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VL 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 (iii) 서열번호 68 또는 71에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VL 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함한다.

[0265]

또 다른 양태에서, 세포의 리간드-결합 도메인, 제1 막관통 도메인, 및 세포내 신호전달 도메인을 포함하는 MUC16 특이적 키메라 항원 수용체(CAR)가 제공되며, 여기에서 세포의 도메인은 중쇄 가변(VH) 영역 및 경쇄 가변(VL) 영역을 포함하는 단쇄 Fv 단편(scFv)을 포함하되, (a) VH 영역은 (i) 서열번호 60 또는 63에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VH 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 61 또는 64에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VH 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 (iii) 서열번호 62 또는 65에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VH 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함하고; (b) VL 영역은 (i) 서열번호 66에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VL 상보성 결정 영역 1(CDR1); (ii) 서열번호 67에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VL 상보성 결정 영역 2(CDR2); 및 (iii) 서열번호 68에 나타난 아미노산 서열을 갖는 VL 상보성 결정 영역 3(CDR3)을 포함한다.

[0266] 또한, MUC16에 대한 항체의 항원 결합 도메인의 CDR 부분 또는 MUC16에 대한 CAR의 세포외 리간드 결합 도메인의 CDR 부분(Chothia, Kabat CDR, 및 CDR 접촉 영역 포함)이 본원에 제공된다. CDR 영역의 결정은 당업자의 기술 범위 내에 있다. 일부 구현예에서, CDR은 Kabat 및 Chothia CDR의 조합일 수 있음을 이해할 것이다("결합된 CR" 또는 "확장된 CDR"로도 지칭됨). 일부 구현예에서, CDR은 Kabat CDR이다. 다른 구현예에서, CDR은 Chothia CDR이다. 즉, 하나 초과 CDR을 갖는 구현예에서, CDR은 Kabat, Chothia, 조합 CDR, 또는 이들의 조합 중 어느 하나일 수 있다.

[표 3]

53B6 MUC16 CAR 성분 서열

클론	VH 서열	서열 번호
53B6-VH	QVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISYYSWTWVRQPA GQGLEWIGRIHISGVTNHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLT SVTAADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVSS	58
	VL 서열	
53B6-VL	EIVLTQSPGTLSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQQRPG QAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFA VYYCQQYGSSPWTFGQGTKVEIK	59
	53B6 VH 에 대한 CDR (Kabat 정의)	
CDR1	YYSWT	60
CDR2	RIHISGVTNHNPSLKS	61
CDR3	SGGTYSAFDI	62
	53B6 VH 에 대한 CDR (Chothia 정의)	
CDR1	SGGSISYY	63
CDR2	HISGV	64
CDR3	SGGTYSAFDI	65
	53B6 VL 에 대한 CDR (Kabat 정의)	
CDR1	RASQSFTSNYLA	66
CDR2	GASTRAI	67
CDR3	QQYGSSPWT	68
	53B6 VL 에 대한 CDR (Chothia 정의)	
CDR1	RASQSFTSNYLA	69
CDR2	GASTRAI	70
CDR3	QQYGSSPWT	71
	CAR 아미노산 서열	
CD8α 신호 서열	MALPVTALLPLALLHAARP	1
GS 링커 2	GGGGSGGGSGGGSGGGGS	72
CD8α 힌지 및 막관통 영역	TTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDF ACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVIT	73
41BB 세포내 신호 전달 도메인	KRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCE L	33
CD3ζ 세포내 신호 전달 도메인	RVKFSRSADAPAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDKRR GRDPEMGGKPRRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKG ERRRGKGDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	34

[0267]

	미모토프 서열	
리톡시맙		
미모토프	CPYSNPSLC	50
QBEND-10		
에피토프	ELPTQGTFNSVSTNVS	74
에피토프	ELPTQGTFNSVSTNVS	179

[0268]

[표 4]

53B6 CAR 서열

클론 명칭	명칭/구성요소	서열	서열번호
53B6	CD8α 신호 서열, 53B6 scFv, CD8α 힌지 및 막관통 영역, 41BB 세포질 신호전달 도메인, CD3ζ 세포질 신호전달 도메인	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISYYSWTWVRQPAGQGLEWIGRI HISGVINHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTA ADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVSSGGGGS GGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERSTL SCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAI GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPWTFGQGTKVEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLS LRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTCG VLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQE EDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQN QLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKNP QEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLY QGLSTATKDTYDALHMQALPPR	75
53B6-SR2	CD8α 신호 서열, 53B6 scFv, CD20 미모토프, CD8α 힌지 및 막관통 영역, 41BB 세포질 신호전달 도메인, CD3ζ 세포질 신호전달 도메인	MALPVTALLLPLALLLHAARPQVQLQESGPGLVKPS ETLSLTCTVSGGSISYYSWTWVRQPAGQGLEWIGRI HISGVINHNPSLKSRSVMSIDTSRTQFSLRLTSVTA ADTAVYFCARSGGTYSAFDIWGQGTMTVSSGGGGS GGGSGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSPGERSTL SCRASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAI GIPDRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQQYG SSPWTFGQGTKVEIKSGGGGSCPYSNPSLCSGGGG SCPYSNPSLCSGGGGSTTPAPRPPTPAPTIASQPL SLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYWAPLAGTC GVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQ EEDGCSCRFEEEEGGCELRVKFSRSADAPAYQQGQ NQLYNELNLGRREEYDVLDKRRGRDPENGGKPRRKN PQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGHGGLY YQGLSTATKDTYDALHMQALPPR	76

[0269]

클론 명칭	명칭/구성요소	서열	서열번호
53B6-RSR	CD8a 신호 서열, CD20 미모토프, 53B6 scFv, CD20 미모토프, CD8a 힌지 및 막관통 영역, 41BB 세포질 신호전달 도메인, CD3 ζ 세포질 신호전달 도메인	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSCPYSNPNSLCG GGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISYY SWTWVRQPAGQGLEWIGRIHISGVINHNPSLKSRVS MSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYS FDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEI VLTQSPGTLSTSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQ QRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQYGGSSPWFQGTKEIKGG GGSCPYSNPNSLCSTTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDRGRDPFEMGGKPRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQALPFR	77
53B6-R2S	CD8a 신호 서열, CD20 미모토프, CD20 미모토프, 53B6 scFv, CD8a 힌지 및 막관통 영역, 41BB 세포질 신호전달 도메인, CD3 ζ 세포질 신호전달 도메인	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSCPYSNPNSLCG GGGSCPYSNPNSLCGGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETL SLTCTVSGGSISYYSWTWVRQPAGQGLEWIGRIHIS GVINHNPSLKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADT AVYFCARSGGTYSAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGG SGGGGGSGGGGSEIVLTQSPGTLSTSPGERSTLSCR ASQSFTSNYLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIP DRFSGSGSGTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSSP WTFQGTKEIKTTTPAPRPPTPAPTIASQPLSLR EACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLL LSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTTQEEDG CSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAPAYQQGQNQLY NELNLGRREEYDVLDRGRDPFEMGGKPRKNPQEG LYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHDGLYQGL STATKDTYDALHMQALPFR	78
53B6-QR3	CD8a 신호 서열, CD20 미모토프, 53B6 scFv, CD20 미모토프, QBEND- 10 에피토프, CD20 미모토프, 인간 CD8a 분자의 힌지 및 막관통 영역, 41BB 세포질 신호전달 도메인, CD3 ζ 세포질 신호전달 도메인	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSCPYSNPNSLCS GGGGSGGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSG GSISYYSWTWVRQPAGQGLEWIGRIHISGVINHNPS LKSRVMSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARS GGTYSAFDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSG GGGSEIVLTQSPGTLSTSPGERSTLSCRASQSFTSN YLAWYQQRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGS GTDFTLTISRLEPEDFAVYYCQYGGSSPWFQGTKE VEIKGSGGGGSCPYSNPNSLCSGGGGSELPTQGTFSN VSTNVSPAKPTTTACPYSNPNSLCSTTPAPRPPTPAP TIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIW APLAGTCGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFM RPVQTTQEEDGCSCRFPEEEEGGCELLRVKFSRSAD APAYQQGQNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPFEM GGKPRKNPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERR RGKGGHDGLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	79

[0270]

클론 명칭	명칭/구성요소	서열	서열번호
53B6-RSR (2)	CD8a 신호 서열, CD20 미모토프, 53B6 scFv, CD20 미모토프, CD8a 힌지 및 막관통 영역, 41BB 세포질 신호전달 도메인, CD3 ζ 세포질 신호전달 도메인	MALPVTALLLPLALLLHAARPGGGGSCPYSNPNSLCG GGGSQVQLQESGPGLVKPSSETLSLTCTVSGGSISYY SWTWVRQPAGQGLEWIGRIHISGVINHNPSLKSRVS MSIDTSRTQFSLRLTSVTAADTAVYFCARSGGTYS FDIWQGTMTVTVSSGGGGSGGGSGGGSGGGGSEI VLTQSPGTLSTSPGERSTLSCRASQSFTSNYLAWYQ QRPGQAPRLLIYGASTRAIGIPDRFSGSGSGTDFTL TISRLEPEDFAVYYCQYGGSSPWFQGTKEIKGG GGSCPYSNPNSLCGGGGSTTTTPAPRPPTPAPTIASQ PLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGT CGVLLLSLVITLYCKRGRKKLLYIFKQPFMRPVQTT QEEDGCSCRFPEEEEGGCELVRVKFSRSADAPAYQQG QNQLYNELNLGRREEYDVLDRGRDPFEMGGKPRK NPQEGLYNELQKDKMAEAYSEIGMKGERRRGKGGHD GLYQGLSTATKDTYDALHMQALPFR	180

[0271]

[0272]

본 개시는 특성에 유의하게 영향을 미치지 않는 변형을 가지는 기능적으로 동등한 CAR 및 증가 또는 감소된 활성 및/또는 친화도를 가지는 변이체를 포함하는, 표 4에 도시된 폴리펩티드 및 CAR에 대한 변형을 포함한다. 예를 들어, 아미노산 서열은 MUC16에 대해 원하는 결합 친화도를 갖는 항체를 수득하기 위해 돌연변이화될 수 있다. 폴리펩티드의 변형은 당업계에서 일상적인 관행이며, 따라서 본원에서 상세히 설명될 필요는 없다. 변형된 폴리펩티드의 예는 아미노산 잔기의 보존적 치환, 기능적 활성을 유의하게 심각히 변화시키지 않거나 그의 리간

드에 대한 폴리펩티드의 친화도를 성숙(향상)시키는 아미노산의 하나 이상의 결실 또는 첨가를 갖는 폴리펩티드, 또는 화학적 유사체의 사용을 포함한다.

- [0273] 아미노산 서열 삽입은 하나의 잔기에서 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드까지의 길이에 이르는 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 다수의 아미노산 잔기의 서열 내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체 또는 에피토프 또는 미모토프 태그에 융합된 항체를 포함한다. 항체 분자의 다른 삽입 변이체는 혈액 순환에서 항체의 반감기를 증가시키는 효소 또는 폴리펩티드의 항체의 N- 또는 C-말단에 대한 융합을 포함한다.
- [0274] 치환 변이체는 항체 분자 내 적어도 하나의 아미노산 잔기가 제거되고, 그 자리에 상이한 잔기가 삽입된다. 치환 돌연변이에 대한 가장 큰 관심 부위는 초가변 영역을 포함하지만, FR 변형도 또한 고려된다. 보존적 치환은 "보존적 치환"이라는 제목 하에 표 6에 나타나 있다. 이러한 치환이 생물학적 활성의 변화를 초래하는 경우, 표 6에서 "예시적인 치환"으로 명명된, 또는 아미노산 클래스와 관련하여 아래에서 추가로 설명되는 바와 같은, 보다 실질적인 변화가 도입되고, 생성물이 스크리닝될 수 있다.
- [0275] 일부 구현예에서, MUC16에 특이적으로 결합하는 CAR이 본원에 제공되며, 여기에서 CAR은 서열번호 58에 나타난 서열을 포함하는 VH 영역; 및/또는 서열번호 59에 나타난 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.
- [0276] 일부 구현예에서, CDR 접촉 영역에 기초한 MUC16 항체에 대한 항체의 CDR 부분을 포함하는 CAR이 본원에 제공된다. CDR 접촉 영역은 항원에 대한 항체에 특이성을 유발하는 항체의 영역이다. 일반적으로, CDR 접촉 영역은 항체가 특이적 항원에 결합하기 위한 적절한 루프 구조를 유지하기 위해 제한되는 CDR 및 Vernier 구역에서의 잔기 위치를 포함한다. 예를 들어, Makabe 등의 문헌[J. Biol. Chem., 283:1156-1166, 2007]을 참조한다. CDR 접촉 영역의 결정은 당업자의 기술 범위 내에 있다.
- [0277] 본원에 기술된 바와 같은 MUC16 특이적 CAR의 리간드 결합 도메인의 MUC16(예를 들어, 인간 MUC16(예를 들어, Uniprot 수탁번호: Q8WXI7))에 대한 결합 친화도(K_D)는 예를 들어 약 0.1 내지 약 1000 nM, 예를 들어 약 0.5 nM 내지 약 500 nM, 또는 예를 들어 약 1 nM 내지 약 250 nM일 수 있다. 일부 구현예에서, 결합 친화도는 약 1000 nM, 750 nM, 500 nM, 400 nM, 300 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 90 nM, 80 nM, 70 nM, 60 nM, 50 nM, 45 nM, 40 nM, 35 nM, 30 nM, 25 nM, 20 nM, 19 nM, 18 nM, 17 nM, 16 nM, 15 nM, 10 nM, 8 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5.5 nM, 5 nM, 4 nM, 3 nM, 2 nM, 1 nM, 0.5 nM, 0.3 nM 또는 0.1 nM 중 어느 하나이다.
- [0278] 일부 구현예에서, 결합 친화도는 1000 nM, 900 nM, 800 nM, 250 nM, 200 nM, 100 nM, 50 nM, 30 nM, 20 nM, 10 nM, 7.5 nM, 7 nM, 6.5 nM, 6 nM, 5 nM 중 어느 하나 미만이다.
- [0279] 단클론 항체 특이적 에피토프 및 미모토프
- [0280] 일부 구현예에서, 본원에서 개시된 MUC16 특이적 CAR 중 어느 하나의 세포외 도메인은 단클론 항체에 특이적인(즉, 단클론 항체에 의해 특이적으로 식별되는) 하나 이상의 에피토프 또는 미모토프를 포함할 수 있다. 이들 에피토프 또는 미모토프는 본원에서 또한 mAb-특이적 에피토프 또는 미모토프로도 지칭된다. 이들 구현예에서, 세포외 도메인은 선택된 표적 항원, 예를 들어 MUC16에 특이적으로 결합하는 VH 및 VL 폴리펩티드 및 하나 이상의 단클론 항체(mAb)에 결합하는 하나 이상의 에피토프 또는 미모토프를 포함한다. mAb-특이적 에피토프 또는 미모토프를 포함하는 CAR은 단쇄 또는 다쇄일 수 있다.
- [0281] 본원에서 기술된 CAR의 세포외 도메인에서 단클론 항체에 특이적인 에피토프 또는 미모토프를 포함하는 것은 CAR을 발현하는 조작된 면역 세포의 분류 및 고갈을 허용한다. 일부 구현예에서, 이러한 특징은 또한 CAR을 발현하는 조작된 면역 세포의 투여에 의해 고갈된 내인성 MUC16 발현 세포의 회복을 촉진한다.
- [0282] 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시는 mAb-특이적 에피토프 또는 미모토프를 포함하는 CAR와 함께 제공된 조작된 면역 세포를 분류 및/또는 고갈시키기 위한 방법 및 골수 전구체 세포와 같은 내인성 MUC16 발현 세포의 회복을 촉진하기 위한 방법에 관한 것이다.
- [0283] 단클론 항체 특이적 에피토프 또는 미모토프를 포함하는 CAR를 생성하기 위해 여러 에피토프- 또는 미모토프-단클론 항체 커플, 특히, 비제한적인 예로서 CD20 에피토프 또는 미모토프/리투시맙과 같은 의학적 용도에 대해 이미 승인된 것들이 사용될 수 있다.
- [0284] 일부 구현예에서, 에피토프 또는 미모토프에 특이적인 단클론 항체는 세포독성 약물과 접합될 수 있다. 보체계의 성분(들)이 이식된 조작된 항체를 사용함으로써 CDC 세포독성을 촉진하는 것도 가능하다. 일부 구현예에서,

CAR-T 세포의 활성화는 에피토프 또는 미모토프를 식별하는 항체를 사용하여 세포를 고갈시킴으로써 조절될 수 있다.

- [0285] 본 개시는 또한 mAb-특이적 에피토프(들) 또는 미모토프(들)를 발현하는 MUC16 특이적 CAR이 부여된 조작된 면역 세포를 분류하는 방법, 및 이들 CAR이 부여된 조작된 면역 세포의 활성화가 전술한 CAR의 외부 리간드 결합 도메인을 표적화하는 항체를 사용하여 세포를 고갈시킴으로써 조절되는 치료 방법을 포함한다.
- [0286] 단클론 항체에 의해 특이적으로 식별되는 하나 이상의 에피토프 또는 미모토프를 포함하는 CAR은 W02016/120216 에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 하나 이상의 에피토프 또는 미모토프는 당업계에 공지된 임의의 수의 에피토프 또는 미모토프로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 에피토프 또는 미모토프는, 예를 들어, 리톡시맵에 의해 식별되는 CD20 에피토프 또는 미모토프와 같은 의료용으로 승인된 단클론 항체의 표적일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 하나 이상의 에피토프 또는 미모토프는 서열번호 50, 51 및 74에 나타난 아미노산 서열 중 어느 하나 이상을 포함한다.
- [0287] 일부 구현예에서, 에피토프 또는 미모토프는 scFv와 CAR의 힌지 사이에 위치할 수 있다. 일부 구현예에서, 링커에 의해 분리된 동일한 에피토프 또는 미모토프의 2개의 사레가 CAR에 사용될 수 있다. 예를 들어, GSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGSCPYSNPSLCSGGGGGS(서열번호 51)에 나타난 바와 같은, 링커에 의해 분리된 서열번호 50에 나타난 미모토프의 2개의 카피를 포함하는 폴리펩티드는 경쇄 가변 영역과 힌지 사이에 위치한 CAR 내에서 사용될 수 있다.
- [0288] 일부 구현예에서, VH 및 VL 폴리펩티드 및 mAb-특이적 에피토프(들) 또는 미모토프(들)를 포함하는 CAR의 세포외 결합 도메인은 에피토프(들) 또는 미모토프(들)의 삽입 위치 및 링커의 사용에 따라 상이한 구조를 가질 수 있다. 예를 들어, mAb-특이적 에피토프 또는 미모토프를 포함하는 MUC16 특이적 CAR의 세포외 결합 도메인은 다음 구조 중 하나를 가질 수 있다(미모토프는 다음 구조에서 에피토프를 대체할 수 있음):
- [0289] $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -에피토프1-(L)_x-;
- [0290] $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -에피토프1-(L)_x-에피토프2-(L)_x-;
- [0291] $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -에피토프1-(L)_x-에피토프2-(L)_x-에피토프3-(L)_x-;
- [0292] (L)_x-에피토프1-(L)_x-V₁-L₁-V₂;
- [0293] (L)_x-에피토프1-(L)_x-에피토프2-(L)_x-V₁-L₁-V₂;
- [0294] 에피토프1-(L)_x-에피토프2-(L)_x-에피토프3-(L)_x-V₁-L₁-V₂;
- [0295] (L)_x-에피토프1-(L)_x-V₁-L₁-V₂-(L)_x-에피토프2-(L)_x;
- [0296] (L)_x-에피토프1-(L)_x-V₁-L₁-V₂-(L)_x-에피토프2-(L)_x-에피토프3-(L)_x-;
- [0297] (L)_x-에피토프1-(L)_x-V₁-L₁-V₂-(L)_x-에피토프2-(L)_x-에피토프3-(L)_x-에피토프4-(L)_x-;
- [0298] (L)_x-에피토프1-(L)_x-에피토프2-(L)_x-V₁-L₁-V₂-(L)_x-에피토프3-(L)_x-;
- [0299] (L)_x-에피토프1-(L)_x-에피토프2-(L)_x-V₁-L₁-V₂-(L)_x-에피토프3-(L)_x-에피토프4-(L)_x-;
- [0300] $V_1-(L)_x$ -에피토프1-(L)_x-V₂;
- [0301] $V_1-(L)_x$ -에피토프1-(L)_x-V₂-(L)_x-에피토프2-(L)_x;
- [0302] $V_1-(L)_x$ -에피토프1-(L)_x-V₂-(L)_x-에피토프2-(L)_x-에피토프3-(L)_x;
- [0303] $V_1-(L)_x$ -에피토프1-(L)_x-V₂-(L)_x-에피토프2-(L)_x-에피토프3-(L)_x-에피토프4-(L)_x;
- [0304] (L)_x-에피토프1-(L)_x-V₁-(L)_x-에피토프2-(L)_x-V₂; 또는,
- [0305] (L)_x-에피토프1-(L)_x-V₁-(L)_x-에피토프2-(L)_x-V₂-(L)_x-에피토프3-(L)_x;

- [0306] 여기에서,
- [0307] V_1 은 V_L 이고 V_2 는 V_H 이거나, V_1 은 V_H 이고 V_2 는 V_L 이고;
- [0308] L_1 은 V_H 사슬을 V_L 사슬에 연결시키기에 적합한 링커이고;
- [0309] L 은 글리신 및 세린 잔기를 포함하는 링커이고, 세포외 결합 도메인에서 L 의 각각의 발생은 동일한 세포외 결합 도메인, 예를 들어, SGGGG(서열번호 185), GGGGS(서열번호 178) 또는 SGGGGS(서열번호 186)에서 L 의 다른 발생과 동일하거나 상이할 수 있고(이들 모두는 예를 들어, 서열번호 52에서 발생함),
- [0310] x 는 0 또는 1이고, x 의 각각의 발생은 다른 것과 독립적으로 선택되고;
- [0311] 에피토프 1, 에피토프 2, 에피토프 3 및 에피토프 4는 mAb-특이적 에피토프이며 동일하거나 상이할 수 있다.
- [0312] 일부 구현예에서, CAR의 세포외 결합 도메인은 다음의 서열을 포함한다:
- [0313] $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -에피토프1- $(L)_x$ -에피토프2- $(L)_x$ -; 또는
- [0314] $(L)_x$ -에피토프1- $(L)_x$ - $V_1-L_1-V_2-(L)_x$ -에피토프2- $(L)_x$ -에피토프3- $(L)_x$ -에피토프4- $(L)_x$ -, 여기서 V_1 , V_2 , L_1 , L , x 및 에피토프 1, 에피토프 2, 에피토프 3 및 에피토프 4는 전술한 바와 같이 정의된다.
- [0315] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 MUC 특이적 CAR 중 어느 하나는, CD52 에피토프 또는 미모토프, CD20 에피토프 또는 미모토프, CD3 에피토프 또는 미모토프, CD41 에피토프 또는 미모토프, CD25 에피토프 또는 미모토프, CD30 에피토프 또는 미모토프, EGFR 에피토프 또는 미모토프, TNF α 에피토프 또는 미모토프, VEGF 에피토프 또는 미모토프, 보체 단백질 C5 에피토프 또는 미모토프, CD11a 에피토프 또는 미모토프, CD33 에피토프 또는 미모토프, 알파-4 인테그린 에피토프 또는 미모토프, IgE Fc 영역 에피토프 또는 미모토프, RSV 단백질 F 에피토프 또는 미모토프, IL-6 수용체 에피토프 또는 미모토프, HER2 수용체 에피토프 또는 미모토프, 인테그린 $\alpha_4\beta_7$ 에피토프 또는 미모토프, BAFF(B-세포 액티바틴 인자) 에피토프 또는 미모토프, IL-1 β 에피토프 또는 미모토프, RANKL 에피토프 또는 미모토프, CTLA4 에피토프 또는 미모토프, CD34 에피토프 또는 미모토프, IL-12 에피토프 또는 미모토프, 및/또는 IL-23 에피토프 또는 미모토프로부터 선택되는 하나 이상의 mAb-특이적 에피토프 또는 미모토프를 포함할 수 있다.
- [0316] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 MUC16 특이적 CAR은 알렘투주맵, 이브리투모맵 튜세탄, 뮌로모넵-CD3, 토시투모맵, 암시시맵, 바실릭시맵, 브렌톡시맵 베도틴, 세톡시맵, 인플릭시맵, 리톡시맵, 베바시주맵, 세톨리주맵 페골, 다클리주맵, 에쿨리주맵, 에팔리주맵, 겐투주맵, 나탈리주맵, 오말리주맵, 팔리비주맵, 라니비주맵, 토실리주맵, 트라스투주맵, 베돌리주맵, 아달리무맵, 벨리무맵, 카나키누맵, 테노수맵, 골리무맵, 이필리무맵, 오파투무맵, 파니투무맵, QBEND-10 및/또는 우스테키누맵에 의해 특이적으로 인식되는 에피토프 또는 미모토프로부터 선택되는 하나 이상의 mAb-특이적 에피토프 또는 미모토프를 포함할 수 있다.
- [0317] 일부 구현예에서, MUC16 특이적 CAR은 표 5에 개시된 에피토프 및 미모토프로부터 선택되는 하나 이상의 mAb-특이적 에피토프 또는 미모토프를 포함한다.

[표 5]

상응하는 mAb 를 가지는 예시적인 미모토프 및 에피토프와 같은, 본 개시의 MUC16 특이적 CAR 의 세포외 결합 도메인에 사용될 수 있는 mAb-특이적 에피토프 및 미모토프의 예.

리톡시맵		
미모토프	서열번호 50	CPYSNPSTLC
팔리비주맵		
에피토프	서열번호 80	NSELLSLINDMPITNDQKKLMSNN
세톡시맵		
미모토프 1	서열번호 81	CQFDLSTRRLKC
미모토프 2	서열번호 82	CQYNLSSRALKC
미모토프 3	서열번호 83	CVWQRWQKSYVC
미모토프 4	서열번호 84	CMWDRFSRWYKC
니볼루맵		
에피토프 1	서열번호 85	SFVLNWYRMSPSNQTDKLAAPEDR
에피토프 2	서열번호 86	SGTYLCGAISLAPKAQIKE
QBEND-10		
에피토프	서열번호 87	ELPTQGTFSTNVSTNVSPAKPTTTA
알렘투주맵		
에피토프	서열번호 88	GQNDTSQTSSPS

[0318]

[0319]

본원에 개시된 바와 같은 CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 면역 세포의 활성화 및 면역 반응을 초래하는 표적에 대한 세포외 리간드-결합 도메인의 결합 후 세포내 신호 전달을 담당한다. 세포내 신호 전달 도메인은 CAR이 발현되는 면역 세포의 정상적인 효과기 기능 중 적어도 하나를 활성화시키는 능력을 갖는다. 예를 들어, T 세포의 효과기 기능은 사이토카인의 분비를 포함하는 세포 용해 활성화 또는 헬퍼 활성화일 수 있다.

[0320]

세포 내 단백질의 발현 및 관련 구현예

[0321]

일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 표 1 내지 표 3에 열거된 서열(서열번호 1 내지 79) 중 어느 하나를 포함하는 폴리펩티드를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 핵산, 예를 들어 이러한 폴리펩티드를 암호화하는 벡터를 포함하고/하거나 이를 발현한다.

[0322]

일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 MUC16 CAR1(53B6)(서열번호 11)의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 Sec49k(서열번호 12)의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 UL11(서열번호 13)의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 BTN3A1-IgV(서열번호 14)의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 BTN3A1-IgC(서열번호 15)의 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드를 포함하고/하거나 이를 발현한다.

[0323]

일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 핵산, 예를 들어 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 벡터를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 핵산, 예를 들어 MUC16 CAR(53B6)(서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170 중 어느 하나)의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 핵산, 예를 들어 Sec49k(서열번호 12)의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 핵산, 예를 들어 UL11(서열번호 13)의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 핵산, 예를 들어

BTN3A1-IgV(서열번호 14)의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하고/하거나 이를 발현한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 핵산, 예를 들어 BTN3A1-IgC(서열번호 15)의 아미노산 서열을 암호화하는 핵산 서열을 포함하는 벡터를 포함하고/하거나 이를 발현한다.

[0324] 본 개시는 그의 특성에 유의하게 영향을 미치지 않는 변형을 가지는 기능적으로 동등한 단백질 및 향상되거나 감소된 활성 및/또는 친화도를 가지는 변이체를 포함하는, 표 2에 나타난 본 개시의 구현예의 단백질에 대한 변형을 포함한다. 폴리펩티드의 변형은 당업계에서 일상적인 관행이며, 따라서 본원에서 상세히 설명될 필요는 없다. 변형된 폴리펩티드의 예는 아미노산 잔기의 보존적 치환, 기능적 활성을 유의하게 심각히 변화시키지 않거나 그의 리간드에 대한 폴리펩티드의 친화도를 성숙(향상)시키는 아미노산의 하나 이상의 결실 또는 첨가를 갖는 폴리펩티드, 또는 화학적 유사체의 사용을 포함한다.

[0325] 아미노산 서열 삽입은 하나의 잔기에서 100개 이상의 잔기를 함유하는 폴리펩티드까지의 길이에 이르는 아미노- 및/또는 카복실-말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 다수의 아미노산 잔기의 서열 내 삽입을 포함한다. 말단 삽입의 예는 N-말단 메티오닐 잔기를 갖는 항체 또는 에피토프 또는 미토포프 태그에 융합된 항체를 포함한다.

[0326] 치환 변이체는 단백질 내 적어도 하나의 아미노산 잔기가 제거되고, 그 자리에 상이한 잔기가 삽입된다. 보존적 치환은 "보존적 치환"이라는 제목 하에 표 6에 제시된다. 이러한 치환이 생물학적 활성의 변화를 초래하는 경우, 표 6에서 "예시적인 치환"으로 명명된, 또는 아미노산 클래스와 관련하여 아래에서 추가로 설명되는 바와 같은, 보다 실질적인 변화가 도입되고, 생성물이 스크리닝될 수 있다.

[표 6]

아미노산 치환

원래의 잔기 (자연 발생 아미노산)	보존적 치환	예시적인 치환
Ala (A)	Val	Val; Leu; Ile
Arg (R)	Lys	Lys; Gln; Asn
Asn (N)	Gln	Gln; His; Asp; Lys; Arg
Asp (D)	Glu	Glu; Asn
Cys (C)	Ser	Ser; Ala
Gln (Q)	Asn	Asn; Glu
Glu (E)	Asp	Asp; Gln
Gly (G)	Ala	Ala
His (H)	Arg	Asn; Gln; Lys; Arg
Ile (I)	Leu	Leu; Val; Met; Ala; Phe; 노르류신
Leu (L)	Ile	노르류신; Ile; Val; Met; Ala; Phe
Lys (K)	Arg	Arg; Gln; Asn
Met (M)	Leu	Leu; Phe; Ile
Phe (F)	Tyr	Leu; Val; Ile; Ala; Tyr
Pro (P)	Ala	Ala
Ser (S)	Thr	Thr
Thr (T)	Ser	Ser
Trp (W)	Tyr	Tyr; Phe
Tyr (Y)	Phe	Trp; Phe; Thr; Ser
Val (V)	Leu	Ile; Leu; Met; Phe; Ala; 노르류신

[0327]

- [0328] 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 및 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체는 단백질을 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 세포 내로 도입한 후, 세포에서 실시간으로 합성될 수 있다. 대안적으로, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 및 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체 단백질은 세포 외부에서 생산되고, 그런 다음 세포 내로 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오티드 구조체를 세포 내로 도입하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 안정한 형질전환 방법이 폴리뉴클레오티드 구조체를 세포의 게놈 내로 통합하는데 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 일시적인 형질전환 방법은 폴리뉴클레오티드 구조체를 일시적으로 발현하는 데 사용될 수 있고, 폴리뉴클레오티드 구조체는 세포의 게놈 내에 통합되지 않는다. 다른 구현예에서, 바이러스 매개 방법이 사용될 수 있다. 폴리뉴클레오티드는 예를 들어, 재조합 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스, 예를 들어, 렌티바이러스, 아데노바이러스), 리포좀 등과 같은 임의의 적절한 수단에 의해 세포 내로 도입될 수 있다. 일시적 변환 방법은, 예를 들어, 제한 없이, 미세주입, 전기천공 또는 입자 충돌을 포함한다. 폴리뉴클레오티드는, 예를 들어 플라스미드 벡터 또는 바이러스 벡터와 같은 벡터에 포함될 수 있다.
- [0329] 일부 구현예에서, 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포는 적어도 하나의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포, 예를 들어, T 세포는 적어도 하나의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체 및 하나 이상의 추가 CAR(게이트 또는 게이트되지 않음)을 포함할 수 있고, 각각의 CAR은 상이한 세포의 리간드 결합 도메인을 포함할 수 있다.
- [0330] 본원에 제공된 면역 세포, 예를 들어, T 세포의 일부 구현예에서, T 세포를 발현하는 CAR은 세포의 리간드-결합 도메인(예를 들어, 단쇄 가변 단편(scFv)), 막관통 도메인, 및 세포내 신호 전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 리간드 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 세포내 신호 전달 도메인은 하나의 폴리펩티드 내에, 즉 단일 사슬 내에 있다. 다중 사슬 CAR 및 폴리펩티드 또한 본원에서 제공된다. 일부 구현예에서, 다중 사슬 CAR은: 막관통 도메인 및 적어도 하나의 세포의 리간드 결합 도메인을 포함하는 제1 폴리펩티드, 및 막관통 도메인 및 적어도 하나의 세포내 신호 전달 도메인을 포함하는 제2 폴리펩티드를 포함하며, 여기에서, 폴리펩티드는 함께 조립되어 다중 사슬 CAR을 형성한다. CAR은 CAR의 세포의 리간드 결합 도메인의 아미노 말단에 연결된 CD45 동원 도메인을 포함하도록 본원에 기술된 바와 같이 변형될 수 있다.
- [0331] 세포의 리간드 결합 도메인은 관심 표적에 특이적으로 결합한다. 일부 구현예에서, 관심 표적은, 예를 들어 비제한적으로, 다음의 관심 분자 중 어느 하나일 수 있다: BCMA, MUC16(CA125로도 알려짐), EGFR, EGFRvIII, MUC1, Flt-3, WT-1, CD20, CD23, CD30, CD38, CD70, CD33, CD133, MHC-WT1, TSPAN10, MHC-PRAME, MHC-NY-ESO1, HER2(ERBB2), CAIX(탄산 탈수효소 IX), LIV1, ADAM10, CHRNA2, LeY, NKG2D, CS1, CD44v6, ROR1, CD19, Claudin-18.2(Claudin-18A2, 또는 Claudin18 이소형 2), PSCA, DLL3(델타-유사 단백질 3, Drosophila Delta 상동체 3, Delta3), Mud 7(Mucin17, Muc3, Muc3), FAP 알파(섬유아세포 활성화 단백질 알파), Ly6G6D(림프구 항원 6 복합체 유전자좌 단백질 G6d, c6orf23, G6D, MEGT1, NG25), PSMA, MSLN, 또는 RNF43(E3 유비퀴틴-단백질 리가아제 RNF43, RING 핑거 단백질 43).
- [0332] 일부 구현예에서, 세포의 리간드 결합 도메인은 가요성 링커에 의해 연결된 표적 항원 특이적 단클론 항체의 경쇄 가변(V_L) 영역 및 중쇄 가변(V_H) 영역을 포함하는 scFv를 포함한다. 단쇄 가변 영역 단편은 짧은 연결 펩티드를 사용하여 경쇄 및/또는 중쇄 가변 영역을 연결함으로써 제조된다(Bird 등의 문헌[Science 242:423-426, 1988]). 연결 펩티드의 예는 아미노산 서열(GGGGS)3(서열번호 57)을 갖는 GS 링커이며, 이는 하나의 가변 영역의 카르복시 말단과 다른 가변 영역의 아미노 말단 사이에서 약 3.5 nm를 가교한다. 다른 서열의 링커가 설계되고 사용되고 있다(Bird 등, 1988, 전술한 문헌 참조). 대체로, 링커는 짧고, 가요성 폴리펩티드일 수 있고, 바람직하게는, 약 20개 이하의 아미노산 잔기로 구성된다. 약물 부착 또는 고정 지지체에 대한 부착과 같은 추가 기능을 위해 링커를 차례로 수정할 수 있다. 단쇄 변이체는 재조합적으로 또는 합성적으로 생성될 수 있다. scFv의 합성 생성을 위해, 자동화된 합성기가 사용될 수 있다. scFv의 재조합 생성을 위해, scFv를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 함유하는 적절한 플라스미드 또는 다른 벡터는 적절한 숙주 세포, 효모, 식물, 곤충 또는 포유류 세포와 같은 진핵 세포, 또는 대장균과 같은 원핵 세포 내에 도입될 수 있다. 관심 scFv를 암호화하는 폴리뉴클레오티드는 폴리뉴클레오티드의 연결과 같은 일상적인 조작에 의해 만들어질 수 있다. 생성된 scFv는 당업계에 공지된 표준 단백질 정제 기술을 사용하여 분리될 수 있다.
- [0333] 일부 구현예에서, 본원에 기술된 바와 같은 가요성 링커는 프로테아제 절단 부위를 포함하도록 변형되고, 변형된 링커는 본원에 기술된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 CD45 동원 도메인을 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 항원 결합 도메인에 연결한다. 이러한 변형된 링커의 예는 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함한다.

- [0334] 본 개시에 따른 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 면역 세포의 활성화 및 면역 반응을 초래하는 표적에 대한 세포의 리간드-결합 도메인의 결합 후 세포내 신호 전달을 담당한다. 세포내 신호 전달 도메인은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR이 발현되는 면역 세포의 정상적인 효과기 기능 중 적어도 하나를 활성화시키는 능력을 갖는다. 예를 들어, T 세포의 효과기 기능은 사이토카인의 분비를 포함하는 세포 용해 활성화 또는 헬퍼 활성화일 수 있다.
- [0335] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR에 사용하기 위한 세포내 신호 전달 도메인은, 예를 들어, 제한 없이, 항원 수용체 결합 후 신호 전달을 개시하기 위해 함께 작용하는 T 세포 수용체 및 공수용체의 세포질 서열일 수 있고, 이들 서열의 임의의 유도체 또는 변이체 및 동일한 기능적 능력을 갖는 임의의 합성 서열일 수 있다. 세포내 신호 전달 도메인은 세포질 신호 전달 서열의 2가지의 구분되는 부류를 포함한다: 항원 의존성 일차 활성화를 개시하는 것, 및 이차 또는 공자극 신호를 제공하도록 항원 독립적 방식으로 작용하는 것. 일차 세포질 신호 전달 서열은 면역수용체 티로신 기반 활성화 모티프 또는 ITAM으로 알려진 신호 전달 모티프를 포함할 수 있다. ITAM은 syk/zap70 클래스 티로신 키나아제에 대한 결합 부위로서 작용하는 다양한 수용체의 세포질 내 테일에서 발견되는 잘 정의된 신호 전달 모티프이다. 본 개시의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR에 사용된 ITAM의 예는, 비제한적인 예로서, TCR ζ , FcR γ , FcR β , FcR ϵ , CD3 γ , CD3 δ , CD3 ϵ , CD5, CD22, CD79a, CD79b 및 CD66d로부터 유래된 것을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 신호전달 도메인은 CD3 ζ 신호전달 도메인(예를 들어, 서열번호 34의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성됨)을 포함할 수 있다.
- [0336] 일부 구현예에서, 본 개시의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 공자극 분자의 도메인을 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 세포내 신호전달 도메인은 41BB의 단편(GenBank: AAA53133, 예를 들어, 서열번호 33의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성됨) 및 CD28(NP_006130.1, 예를 들어, 서열번호 35의 아미노산 서열을 포함하거나 이로 구성됨)로 이루어진 군으로부터 선택되는 공자극 분자의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, CAR의 세포내 신호 전달 도메인은 서열번호 33-35에 나타난 아미노산 서열 중 하나 이상과 적어도 70%, 바람직하게는 적어도 80%, 보다 바람직하게는 적어도 90%, 95%, 97%, 또는 99%의 서열 동일성을 포함하는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0337] CAR은 대체적으로 세포의 표면 막 상에서 발현된다. 따라서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 막관통 도메인을 포함할 수 있다. 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR에 대한 적절한 막관통 도메인은 (a) 세포의 표면, 예를 들어, 제한 없이, 림프구 세포 또는 자연 살해(NK) 세포와 같은 면역 세포의 표면에서 발현되고, (b) 사전 정의된 표적 세포에 대한 면역 세포의 세포 반응을 유도하기 위해 리간드 결합 도메인 및 세포내 신호 전달 도메인과 상호작용하는 능력을 갖는다. 막관통 도메인은 천연 또는 합성 공급원으로부터 유래될 수 있다. 막관통 도메인은 임의의 막-결합 또는 막관통 단백질로부터 유래될 수 있다. 비제한적인 예로서, 막관통 폴리펩티드는 α , β , γ 또는 δ 와 같은 T 세포 수용체, CD3 복합체를 구성하는 폴리펩티드, IL-2 수용체, 예를 들어 p55(α 사슬), p75(β 사슬 또는 γ 사슬), Fc 수용체의 서브유닛 사슬, 특히 Fc γ 수용체 III 또는 CD 단백질의 도메인일 수 있다. 대안적으로, 막관통 도메인은 합성 도메인일 수 있고, 류신 및 발린과 같은 소수성 잔기를 주로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 막관통 도메인은 인간 CD8 α 사슬(예를 들어, NP_001139345.1)로부터 유래된다. 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 세포의 리간드 결합 도메인과 전술한 막관통 도메인 사이에 줄기(stalk) 도메인을 추가로 포함할 수 있다. 줄기 도메인은 최대 300개의 아미노산, 예를 들어, 10 내지 100개의 아미노산, 또는 25 내지 50개의 아미노산을 포함할 수 있다. 줄기 영역은 자연 발생 분자의 전부 또는 일부로부터, 예컨대 CD8, CD4, 또는 CD28의 세포외 영역의 전부 또는 일부로부터, 또는 항체 불변 영역의 전부 또는 일부로부터 유래될 수 있다. 대안적으로, 줄기 도메인은 자연적으로 발생하는 줄기 서열에 상응하는 합성 서열일 수 있거나, 완전히 합성된 줄기 서열일 수 있다. 일부 구현예에서, 전술한 줄기 도메인은 인간 CD8 α 사슬(예를 들어, NP_001139345.1)의 일부이다. 또 다른 특정 구현예에서, 막관통 도메인은 인간 CD8 α 사슬의 일부를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 CD45 동원 도메인, 프로테아제-절단가능 링커, 세포의 리간드-결합 도메인, CD8 α 인간 줄기 및 막관통 도메인, CD3 ζ 신호전달 도메인, 및 4-1BB 신호전달 도메인을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산은 벡터, 예를 들어, 플라스미드 벡터를 통해 이식유전자로서 면역 세포에 도입될 수 있다. 일부 구현예에서, 벡터, 예를 들어 플라스미드 벡터는, 예를 들어, 벡터를 수용한 세포의 식별 및/또는 선택을 제공하는 선택 마커를 함유할 수도 있다.
- [0338] 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 폴리펩티드는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오티드를 세포 내로 도입한 후, 세포에서 실시간으로 합성될 수 있다. 대안적으로, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 폴리펩티드는 세포 외부에서 생산된 후, 세포 내로 도입될 수 있다. 폴리뉴클레오티드 구조

체를 세포 내로 도입하는 방법은 당업계에 공지되어 있다. 일부 구현예에서, 안정한 형질전환 방법이 폴리뉴클레오타이드 구조체를 세포의 게놈 내로 통합하는데 사용될 수 있다. 다른 구현예에서, 일시적인 형질전환 방법은 폴리뉴클레오타이드 구조체를 일시적으로 발현하는 데 사용될 수 있고, 폴리뉴클레오타이드 구조체는 세포의 게놈 내에 통합되지 않는다. 다른 구현예에서, 바이러스 매개 방법이 사용될 수 있다. 폴리뉴클레오타이드는 예를 들어, 재조합 바이러스 벡터(예를 들어, 레트로바이러스(예를 들어, 렌티바이러스), 아데노바이러스), 리포솜 등과 같은 임의의 적절한 수단에 의해 세포 내로 도입될 수 있다. 일시적 변환 방법은, 예를 들어, 제한 없이, 미세주입, 전기천공 또는 입자 충돌을 포함한다. 폴리뉴클레오타이드는, 예를 들어 플라스미드 벡터 또는 바이러스 벡터와 같은 벡터에 포함될 수 있다.

[0339] 본원에 제공된 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 중 어느 하나를 발현하는 조작된 면역 세포를 생성하는 방법은 그 전체가 참조로서 통합된 WO/2016/166630에 기술되어 있다.

[0340] 또한, 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에 따라 획득되고 본원에 개시된 핵산, 벡터 및 폴리펩티드를 포함하고 발현하도록 조작된 T 세포와 같은 면역 세포가 본원에 제공된다. 이중 DNA를 발현할 수 있는 임의의 면역 세포는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체 및 선택적으로 임의의 추가 CAR을 발현할 목적으로 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 면역 세포는 T 세포이다. 일부 구현예에서, 면역 세포는, 예를 들어 줄기 세포로부터 유래될 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 줄기 세포는 성체 줄기 세포, 비-인간 배아 줄기 세포, 보다 구체적으로, 비-인간 줄기 세포, 체대혈 줄기 세포, 전구 세포, 골수 줄기 세포, 유도된 다능성 줄기 세포, 전능성 줄기 세포 또는 조혈 줄기 세포일 수 있다. 대표적인 인간 세포는 CD34+ 세포이다. 단리된 세포는 또한 수지상 세포, 킬러 수지상 세포, 비만 세포, NK 세포, B 세포 또는 염증성 T 림프구, 세포독성 T 림프구, 조절 T 림프구 또는 헬퍼 T 림프구로 이루어진 군으로부터 선택된 T 세포일 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 CD4+ T 림프구 및 CD8+ T 림프구로 이루어진 군으로부터 유래될 수 있다.

[0341] 일부 구현예에서, 본원에 개시된 조작된 면역 세포는, 조작된 B 세포, 비만 세포, 골수 유래 식세포, T 세포, 예를 들어 알파/베타 및/또는 감마/델타 T 세포, 중앙 침윤 림프구(TIL), NK 세포, TCR 발현 세포, 수지상 세포, 또는 NK-T 세포이다. 일부 구현예에서, 세포는 자가 T 세포이고/이거나, 이로부터 유도된다. 일부 구현예에서, 세포는 동종 T 세포이고/이거나, 이로부터 유도된다.

[0342] 일부 구현예에서, 면역 세포, 예를 들어, 단리된 T 세포와 같은 T 세포는, 예를 들어 본원에 기술된 방법(예를 들어, TALEN, CRISPR/Cas9 또는 메가TAL 뉴클레아제를 사용하는 공지된 유전자 편집 기술)에 의해 유전적으로 추가로 변형된다.

[0343] 증식 및 유전자 변형 전에, 세포의 공급원은 다양한 비제한적인 방법을 통해 대상체로부터 획득될 수 있다. 세포는 말초 혈액 단핵 세포, 골수, 림프절 조직, 체대혈, 흉선 조직, 감염 부위로부터의 조직, 복수, 흉막삼출액, 비장 조직, 및 종양을 포함하는 다수의 비제한적인 공급원으로부터 획득할 수 있다. 일부 구현예에서, 이용 가능하고 당업자에게 공지된 임의의 수의 T 세포주가 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 건강한 공여자, 암으로 진단된 대상체 또는 감염으로 진단된 대상체로부터 유래될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포는 상이한 표현형 특성을 나타내는 혼합된 세포 집단의 일부일 수 있다.

[0344] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 단리된 세포 또는 조작된 면역 세포는, CD52, GR, PD-1, CTLA-4, LAG3, Tim3, BTLA, BY55, TIGIT, B7H5, LAIR1, SIGLEC10, 2B4, HLA, TCR α 및 TCR β 로 이루어진 군으로부터 선택된 하나의 불활성화된 유전자를 포함하고/하거나, CAR, 다쇄 CAR 및/또는 pTa 이식유전자를 발현한다. 일부 구현예에서, 단리된 세포는 다쇄 CAR을 포함하는 폴리펩티드를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 단리된 세포는, CD52 및 GR, CD52 및 TCR α , CDR52 및 TCR β , GR 및 TCR α , GR 및 TCR β , TCR α 및 TCR β , PD-1 및 TCR α , PD-1 및 TCR β , CTLA-4 및 TCR α , CTLA-4 및 TCR β , LAG3 및 TCR α , LAG3 및 TCR β , Tim3 및 TCR α , Tim3 및 TCR β , BTLA 및 TCR α , BTLA 및 TCR β , BY55 및 TCR α , BY55 및 TCR β , TIGIT 및 TCR α , TIGIT 및 TCR β , B7H5 및 TCR α , B7H5 및 TCR β , LAIR1 및 TCR α , LAIR1 및 TCR β , SIGLEC10 및 TCR α , SIGLEC10 및 TCR β , 2B4 및 TCR α , 2B4 및 TCR β 로 이루어진 군으로부터 선택되는 2개의 불활성화된 유전자를 포함하고/하거나 CAR(예를 들어, 본 개시의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 또는 본 개시의 항-MUC16 CAR), 다쇄 CAR 및 pTa 이식유전자를 발현한다.

[0345] 유전자 불활성화는 당업자에 의해 실행되는 방법으로 수행될 수 있다. 방법은, 징크 핑거, TALEN®, 및 CRISPR/Cas-기반 시스템의 사용에 의한 유전자 불활성화를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다.

[0346] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR-함유 면역 세포는 불활성화된 CD52 유전자를 갖는다. 일

부 구현예에서, CD52 유전자의 하나의 카피만이 불활성화된다.

- [0347] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR-함유 면역 세포는 불활성화된 TCR α 유전자를 갖는다.
- [0348] 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR-함유 면역 세포는 불활성화된 TCR β 유전자를 갖는다.
- [0349] 일부 구현예에서, TALEN®은 유전자 불활성화를 위해 사용된다. 이러한 구현예에서, TALEN®을 사용하는 유전자 불활성화의 효율은 100%가 아니며, 생성된 TCR $\alpha \beta$ -음성 T 세포는 동결보존 전에 잔여 TCR $\alpha \beta$ -양성 T 세포를 고갈시킴으로써 풍부해진다. 그러나, CD52-음성 세포는 정제되지 않아, 다양한 빈도의 CD52-음성 세포, 일반적으로 60-80%의 세포 생성물을 생성한다. 따라서, 일부 구현예에서, 본 개시의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR T 세포의 유전자형은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR+TCR $\alpha \beta$ -CD52+/ T 세포이다.
- [0350] 일부 구현예에서, TCR은 TCR α 유전자 및/또는 TCR β 유전자(들)를 불활성화시킴으로써 본 개시에 따른 세포에서 기능하지 않게 된다. 일부 구현예에서, 개체로부터 유래된 변형된 세포를 획득하는 방법이 제공되며, 여기에서 세포는 주요 조직적합성 복합체(MHC) 신호 전달 경로와 독립적으로 증식할 수 있다. MHC 신호 전달 경로와 독립적으로 증식할 수 있고, 이러한 방법에 의해 획득되기 용이한 변형된 세포는 본 개시의 범위에 포함된다. 본원에서 개시된 변형된 세포는, 숙주 대 이식편(HvG) 거부 반응 및 이식편 대 숙주 질환(GvHD)에 대한 치료를 이룰 필요로 하는 대상체의 치료에 사용될 수 있다; 따라서, 본 개시의 범위는 불활성화된 TCR α 및/또는 TCR β 유전자를 포함하는 변형된 세포의 유효량을 투여함으로써 전술한 대상체를 치료하는 단계를 포함하는, 숙주 대 이식편(HvG) 거부 반응 및 이식편 대 숙주 질환(GvHD)에 대한 치료가 필요한 대상체를 치료하는 방법이다.
- [0351] 일부 구현예에서, 면역 세포는 하나 이상의 화학요법 약물에 내성이 있도록 조작된다. 화학요법 약물은, 예를 들어, 퓨린 뉴클레오타이드 유사체(PNA)일 수 있고, 따라서 면역 세포를 입양 면역요법과 화학요법을 병용하는 암 치료에 적합하게 한다. 예시적인 PNA는, 예를 들어, 클로파라빈, 플루다라빈, 및 시타라빈을 단독으로 또는 조합하여 포함한다. PNA는 데옥시시티딘 키나아제(dCK)에 의해 모노-, 디-, 및 트리-포스페이트 PNA로 대사된다. 이들의 트리포스페이트 형태는 DNA 합성을 위해 ATP와 경쟁하고, 세포자멸-유도제로서 작용하며, 트리뉴클레오타이드 생산에 관여하는 리보뉴클레오타이드 환원효소(RNR)의 강력한 억제제이다. 불활성화된 dCK 유전자를 포함하는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR-T 세포가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, dCK 녹아웃 세포는, 예를 들어, mRNA의 전기천공에 의해 dCK 유전자를 표적으로 하는 특이적 TAL-뉴클레아제를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 사용하는 T 세포의 형질감염에 의해 제조된다. dCK 녹아웃 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR-T 세포는, 예를 들어 클로라파라빈 및/또는 플루다라빈을 포함하여, PNA에 내성이 있고, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 리간드를 발현하는 세포를 향하는 T 세포 세포독성 활성을 유지한다.
- [0352] 일부 구현예에서, 본 개시의 단리된 세포 또는 세포주는 pT α 또는 이의 기능적 변이체를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 단리된 세포 또는 세포주는 TCR α 유전자를 불활성화시킴으로써 추가로 유전적으로 변형될 수 있다.
- [0353] 일부 구현예에서, CAR-T 세포(예를 들어, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR-발현 T 세포)는, 예를 들어 RQR8과 같은, 안전 스위치를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 예를 들어, 그 전체가 참조로서 본원에 통합되는 W02013153391A를 참조한다. 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 CAR-T 세포에서, 안전 스위치 폴리펩티드는 CAR-T 세포의 표면에서 발현된다. 일부 구현예에서, 안전 스위치 폴리펩티드는 서열번호 48에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.
- [0354] (서열번호 48)
- [0355] CPYSNPSLCSGGGGSELPTQGTFSNVSTNVSPAKPTTTACPYNSPLCS
- [0356] GGGGSPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEACRPAAGGAVHTRGLDFACDIY
- [0357] IWAPLAGTCGVLLSLVITLYCNHRNRRRVCKCPRPVV
- [0358] 안전 스위치 폴리펩티드는 또한 아미노 말단에 신호 펩티드를 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 안전 스위치 폴리펩티드는 서열번호 49에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.
- [0359] (서열번호 49)
- [0360] MGTSLLCWMALCLLGADHADACPYNSPLCSGGGGSELPTQGTFSNVST
- [0361] NVSPAKPTTTACPYNSPLCSGGGGSPAPRPPTPAPTIASQPLSLRPEA

- [0362] CRPAAGGAVHTRGLDFACDIYIWAPLAGTCGVLLLSLVITLYCNHRNRR
- [0363] RVCKCPRPVV
- [0364] 안전 스위치 폴리펩티드가 CAR-T 세포의 표면에서 발현될 경우, 폴리펩티드의 R 에피토프 또는 미모토프에 대한 리톡시맵의 결합은 세포의 용해를 야기한다. 하나 초과와 리톡시맵 분자가 세포 표면에서 발현된 폴리펩티드 하나에 결합할 수 있다. 폴리펩티드의 각각의 R 에피토프 또는 미모토프는 별도의 리톡시맵 분자에 결합할 수 있다. 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR-T 세포의 결실은, 예를 들어, 대상체에게 리톡시맵을 투여함으로써 생체 내에서 발생할 수 있다. 전달된 세포를 삭제하기로 하는 결정은, 예를 들어 허용되지 않는 레벨의 독성이 검출되는 경우와 같은, 대상체에서 검출되는 전달된 세포에 기인하는 바람직하지 않은 효과로부터 발생할 수 있다.
- [0365] 일부 구현예에서, CAR-T 세포는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 scFv 또는 세포의 도메인(예를 들어, 줄기 도메인) 내에 선택되는 에피토프 또는 미모토프를 포함하고, 선택된 에피토프 또는 미모토프는 특정 항체에 의해 식별되는 특이성을 갖는다. 예를 들어, 본원에 그 전체가 참조로서 통합되는, 2016년 1월 25일에 출원된 PCT 출원 PCT/EP2016/051467, WO2016/120216, "mAb-DRIVEN CHIMERIC ANTIGEN RECEPTOR SYSTEMS FOR SORTING/DEPLETING ENGINEERED IMMUNE CELLS"를 참조한다. 이러한 에피토프 또는 미모토프는 CAR-T 세포를 분류 및/또는 고갈시키는 것을 용이하게 한다. 에피토프 또는 미모토프는 당업계에 공지된 임의의 수의 에피토프 또는 미모토프로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 에피토프 또는 미모토프는, 예를 들어, 리톡시맵에 의해 식별되는 CD20 에피토프 또는 미모토프와 같은 의료용으로 승인된 단클론 항체의 표적일 수 있지만, 이에 한정되지 않는다. 일부 구현예에서, 에피토프 또는 미모토프는 서열번호 50에 나타낸 아미노산 서열을 포함한다.
- [0366] CPYSNPSPSLC(서열번호 50)
- [0367] 일부 구현예에서, 에피토프 또는 미모토프는 CAR 내에 위치한다. 예를 들어, 에피토프 또는 미모토프는 scFv와 CAR의 힌지 사이에 위치할 수 있지만, 이에 제한되지는 않는다. 일부 구현예에서, 링커에 의해 분리된 동일한 에피토프 또는 미모토프의 2개의 사례가 CAR에 사용될 수 있다. 예를 들어, 서열번호 51에 나타낸 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩티드는 경쇄 가변 영역과 힌지 사이에 위치한 CAR 내에서 사용될 수 있다.
- [0368] (서열번호 51)
- [0369] GSGGGGSCPYSNPSPSLCSGGGGSCPYSNPSPSLCSGGGGGS
- [0370] 일부 구현예에서, 에피토프- 또는 미모토프-특이적 항체는 세포독성 약물과 접합될 수 있다. 보체계의 성분(들)이 이식된 조작된 항체를 사용함으로써 CDC 세포독성을 촉진하는 것도 가능하다. 일부 구현예에서, CAR-T 세포의 활성화는 에피토프 또는 미모토프를 식별하는 항체를 사용하여 세포를 고갈시킴으로써 조절될 수 있다.
- [0371] 이상 반응은 (하나 이상의 CAR을 함유하는) 면역 세포를 자살 유전자로 형질도입함으로써 최소화될 수 있다. 유도 가능한 "온(on)" 또는 "가속기" 스위치를 면역 세포 내에 통합하는 것 또한 바람직할 수 있다. 적합한 기술은, 세포가 본 개시의 CAR 작제물로 형질도입되기 전, 후, 또는 동시에 유도성 카스파제-9(미국 출원 제 2011/0286980호) 또는 티미딘 키나아제를 사용하는 것을 포함한다. 자살 유전자 및/또는 "온" 스위치를 도입하기 위한 추가의 방법은 TALENS, 아연 핑거, RNAi, siRNA, shRNA, 안티센스 기술, 및 당업계에 공지된 다른 기술을 포함한다.
- [0372] 본 개시에 따르면, 추가적인 온-오프 또는 다른 유형의 제어 스위치 기술이 본원에 통합될 수 있다. 이들 기술은 이량체화 도메인 및 이러한 도메인 이량체화의 선택적인 활성화제의 사용을 도입할 수 있다. 이들 기술은, 예를 들어, 특정 세포에서 FKBP/Rapalog 이량체화 시스템을 이용하는 Wu 등, Science, 2014 350(6258)에 기술된 것들을 포함하며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 추가적인 이량체화 기술은, 예를 들어, Fegan 등, Chem. Rev. 110, 3315-3336(2010) 및 미국 특허 제5,830,462호; 제5,834,266호; 제5,869,337호; 및 제6,165,787호에 기술되어 있고, 그 내용 또한 그 전체가 참조로서 본원에 통합된다. 추가적인 이량체화 쌍은 시클로스포린-A/시클로필린, 수용체, 에스트로젠/에스트로젠 수용체(선택적으로 타목시펜 사용), 글루코코르티코이드/글루코코르티코이드 수용체, 테트라사이클린/테트라사이클린 수용체, 비타민 D/비타민 D 수용체를 포함할 수 있다. 이량체화 기술의 추가적인 예는, 예를 들어, WO2014/127261, WO2015/090229, US2014/0286987, US2015/0266973, US2016/0046700, 미국 특허 제8,486,693호, US2014/0171649, 및 US2012/0130076에서 찾을 수 있으며, 그 내용은 그 전체가 참조로서 본원에 추가로 통합된다.
- [0373] 또한, 본원에 기술된 방법 중 어느 하나에 따른, 변형된, 예를 들어 형질전환된 면역 세포, 예를 들어 T 세포로

부터 수득된 세포주가 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다. 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드 및 추가적인 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함한다.

[0374] 본 개시의 면역 세포, 예를 들어, T 세포는 변형 이전에 또는 후에, 예를 들어 제한 없이, 미국 특허 제 6,352,694호; 제6,534,055호; 제6,905,680호; 제6,692,964호; 제5,858,358호; 제6,887,466호; 제6,905,681호; 제7,144,575호; 제7,067,318호; 제7,172,869호; 제7,232,566호; 제7,175,843호; 제5,883,223호; 제6,905,874호; 제6,797,514호; 제6,867,041호; 및 미국 특허 출원 공개 제20060121005호에 일반적으로 기술된 방법을 사용하여 활성화되고 확장될 수 있다. 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 시험관 내 또는 생체 내에서 확장될 수 있다. 대체로, 본 개시의 면역 세포는, 예를 들어, 세포에 대한 활성화 신호를 생성하도록 면역 세포의 표면 상에서 CD3 TCR 복합체 및 공자극 분자를 자극하는 제제와 세포를 접촉시킴으로써 증식될 수 있다. 예를 들어, 칼슘 아이오노포어 A23187, 포르볼 12-미리스테이트 13-아세테이트(PMA), 또는 피토헤마글루티닌(PHA)과 같은 유사분열성 렉틴과 같은 화합물질이 면역 세포, 예를 들어 T 세포에 대한 활성화 신호하기 위해 사용될 수 있다.

[0375] 일부 구현예에서, T 세포 집단은, 예를 들어, 항-CD3 항체 또는 이의 항원 결합 단편, 또는 표면에 고정된 항-CD2 항체와의 접촉에 의해, 또는 칼슘 아이오노포어와 함께 단백질 키나아제 C 활성화제(예를 들어, 브리오스타틴)와의 접촉에 의해, 시험관 내에서 자극될 수 있다. T 세포의 표면 상에서 부속 분자의 공동자극을 위해, 부속 분자에 결합하는 리간드가 사용된다. 예를 들어, T 세포 집단은 T 세포의 증식을 자극하기에 적절한 조건 하에서 항-CD3 항체 및 항-CD28 항체와 접촉될 수 있다. T 세포 배양에 적합한 조건은, 혈청(예를 들어, 소태아 또는 인간 혈청), 인터루킨-2(IL-2), 인슐린, IFN- γ , IL-4, IL-7, GM-CSF, IL-10, IL-2, IL-15, TGF β , 및 TNF를 포함하는 증식 및 생존에 필요한 인자, 또는 당업자에게 공지된 세포의 성장을 위한 임의의 기타 첨가제를 함유할 수 있는 적절한 배지(예를 들어, Minimal Essential Media 또는 RPMI 배지 1640 또는 X-vivo 5(Lonza))를 포함한다. 세포의 성장을 위한 다른 첨가제는, 계면활성제, 플라즈마산염, 및 N-아세틸-시스테인 및 2-메르캅토에탄올과 같은 환원제를 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 배지는 아미노산, 피루브산나트륨, 및 비타민이 추가된 혈청이 없거나 적절한 양의 혈청(또는 혈장) 또는 정의된 호르몬 세트 및/또는 T 세포의 성장 및 확장에 충분한 양의 사이토카인(들)을 갖는 RPMI 1640, AIM V, DMEM, MEM, α -MEM, F-12, X-Vivo 10, and X-Vivo 20, Optimizer를 포함할 수 있다. 항생제, 예를 들어, 페니실린 및 스트렙토마이신은 실험 배양에만 포함되고, 대상체에게 주입될 세포의 배양에는 포함되지 않는다. 표적 세포는 성장을 지원하는 데 필요한 조건, 예를 들어, 적절한 온도(예를 들어, 37° C) 및 대기(예를 들어, 5% CO₂가 더해진 공기)에서 유지된다. 다양한 자극 시간에 노출된 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 상이한 특성을 나타낼 수 있다.

[0376] 일부 구현예에서, 본 개시의 세포는 조직 또는 세포와 공동 배양함으로써 증식될 수 있다. 세포는 또한 생체 내에서, 예를 들어 세포를 대상체에게 투여한 후 대상체의 혈액 내에서 확장될 수 있다.

[0377] 또 다른 양태에서, 본 개시는 본 개시의 세포 중 어느 하나 또는 본 개시의 세포 집단 중 어느 하나를 포함하는 조성물(예를 들어, 약학적 조성물)을 제공한다. 일부 구현예에서, 조성물은, 제2 CAR을 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 추가로 포함할 수 있는, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체를 암호화하는 폴리뉴클레오타이드를 포함하는 T 세포를 포함한다. 조성물은, 예를 들어, 면역 세포, 예를 들어 본 개시의 T 세포, 예를 들어, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 및/또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체를 발현하는 면역 세포를 포함하거나, 면역 세포, 예를 들어 본 개시의 T 세포를 포함하는 세포 집단, 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 담체 또는 부형제를 포함한다.

[0378] 일부 구현예에서, 공여자로부터 단리된 일차 세포는, 생성된 세포의 하위 모집단(예를 들어, 10%, 20%, 30%와 같은 100% 미만의 비율)이 원하는 변형을 모두 포함하는 세포 집단을 제공하도록, 본원에 기술된 바와 같이 조작된다. 이러한 결과적인 집단은, 본 개시의 치료 방법에 사용될 수 없고 본 개시의 조성물을 제조하기 위한 모든 변형을 포함하는 세포 및 세포의 혼합물을 포함한다. 대안적으로, 이러한 세포 집단("시작 집단")은 공지된 방법, 예를 들어 원하는 변형을 갖는 세포의 세포 분류 및/또는 증식에 의해 조작되어 원하는 변형 중 하나 이상을 포함하는 세포에 대해 농축된, 즉, 시작 집단보다 이러한 변형된 세포의 비율이 더 높은 세포 집단을 제공할 수 있다(예를 들어, 원하는 항원 결합 단백질을 발현하는 세포, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 및/또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체를 발현하는 세포에 대해 강화됨). 그런 다음, 변형된 세포에 대해 농축된 집단은 본 개시의 치료 방법에 사용될 수 있고, 예를 들어 본 개시의 조성물을 제조하기

위해 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 농축된 세포의 집단은 하나 이상의 변형을 갖는 세포를 함유하거나, 이러한 세포를 적어도 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 95%, 또는 99%로 함유한다. 다른 구현예에서, 하나 이상의 변형을 포함하는 농축된 세포 집단의 세포 비율은 원하는 변형을 포함하는 세포 시작 집단의 세포 비율보다 적어도 30% 더 높다.

[0379] 일부 구현예에서, 면역 세포의 집단은 본원에 개시된 조작된 면역 세포 중 하나 이상을 포함한다. 일 구현예에서, 집단은, 약 또는 적어도 약 1×10^4 개, 약 또는 적어도 약 1×10^5 개, 약 또는 적어도 약 1×10^6 개, 약 또는 적어도 약 1×10^7 개, 또는 약 또는 적어도 약 1×10^8 개의 조작된 세포, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포를 포함하되, 선택적으로, 해당 집단은 조작된 세포, 예를 들어 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포를 약 1×10^{10} 개 초과, 또는 약 1×10^9 개 초과, 약 5×10^9 개 초과로는 포함하지 않는다. 일 구현예에서, 본원에 개시된 바와 같은 면역 세포의 집단은 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포를 풍부하게 갖는다. 다양한 구현예에서, 면역 세포의 집단은 적어도 50%, 예를 들어, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과,의 조작된 세포, 즉 T 세포, 예를 들어, 알파/베타 T 세포 및 감마/델타 T 세포, B 세포, 자연 살해(NK) 세포, 자연 살해 T(NKT) 세포, 비만 세포, 및/또는 골수-유래 세포이다. 다양한 구현예에서, 면역 세포의 집단은 적어도 50%, 예를 들어, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 95%, 또는 95% 초과,의 조작된 T 세포이다.

[0380] 치료 방법

[0381] 전술한 방법에 의해 수득된 면역 세포, 예를 들어 T 세포, 또는 이러한 면역 세포 또는 T 세포로부터 유래된 세포주는 의약으로서 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 의약은, 예를 들어, 바이러스 질환, 박테리아 질환, 암, 염증성 질환, 면역 질환, 자가면역 질환, 감염, 또는 노화 관련 질환과 같은 장애를 치료하는 데 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 암은 혈액암 또는 비-고형 종양이다. 일부 구현예에서, 암은 고형 암이다 또는 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 암은 고형 암이다 또는 고형 종양이다. 일부 구현예에서, 암은 급성 림프모구성 백혈병(ALL), 급성 골수성 백혈병(AML), 만성 골수성 백혈병(CML), 만성 호산구성 백혈병(CEL), 골수이형성 증 증후군(MDS), 비호지킨 림프종(NHL), 또는 다발성 골수종(MM)인 혈액암이다. 일부 구현예에서, 암은, 담도암, 방광암, 뼈 또는 연조직 암종, 뇌종양, 유방암, 자궁 경부암, 결장암, 결장직장 선암종, 대장암, 테스 모이드 종양, 배아암, 자궁내막암, 식도암, 위암, 위 선암종, 교모세포종 다형, 부인과 종양, 두경부 편평 세포 암종, 간암, 폐암, 악성 흑색종, 골육종, 난소암, 췌장암, 췌관 선암종, 원발성 성상세포 종양, 원발성 성상세포 종양, 원발성 갑상선암, 전립선암, 신장암, 신장 세포 암종, 횡문근 육종, 피부암, 연조직 육종, 고환 생식 세포 종양, 요로상피암, 자궁 육종, 또는 자궁암인 고형 암이다. 일부 구현예에서, 암은 위암, 육종, 골육종, 횡문근육종, 조직육종, 자궁육종, 림프종, 백혈병, 두경부암, 흉선암, 상피암, 침샘암, 간암, 위장암, 갑상선암, 폐암, 난소암, 유방암, 전립선암, 식도암, 췌장암, 신경교종, 백혈병, 다발성 골수종, 신장 세포 암종, 방광암, 자궁경부암, 용모막암종, 대장암, 구강암, 피부암, 및 흑색종으로 이루어진 군으로부터 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 국소 진행성 또는 전이성 흑색종, 편평 세포 두경부암(SCHNC), 난소암, 육종, 또는 재발성 또는 불응성 고전 호지킨 림프종(cHL)을 앓고 있는 이전에 치료된 성인 대상체이다. 일 구현예에서, 병태는 난소암이고, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

[0382] 일부 구현예에서, 본 개시에 따른 면역 세포, 예를 들어 T 세포, 또는 면역 세포 예를 들어 T 세포로부터 유래된 세포주는 이를 필요로 하는 대상체에서 장애의 치료를 위한 의약의 제조에 사용될 수 있다. 일부 구현예에서, 장애는, 예를 들어 암, 자가면역 장애, 또는 감염일 수 있다.

[0383] 또한, 대상체를 치료하기 위한 방법이 본원에 제공된다. 일부 구현예에서, 방법은 본 개시의 면역 세포 예를 들어 T 세포를, 이를 필요로 하는 대상체에게 제공하는 단계를 포함한다. 일부 구현예에서, 방법은 본 개시의 면역 세포, 예를 들어 T 세포를 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.

[0384] 또 다른 양태에서, 환자에서 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 조작된 면역 세포를 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 전술한 방법의 일 구현예에서, 조작된 면역 세포는 환자 이외의 공여자로부터 유래된 동종이형 조작된 면역 세포이다.

[0385] 또 다른 양태에서, 환자에서 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 면역 세포의 집단을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 전술한 방법의 일 구현예에서, 면역 세포의 집단은 환자 이

의외의 공여자로부터의 하나 이상의 동종이형 조작된 면역 세포로부터 유래된다.

- [0386] 또 다른 양태에서, 환자에서 병태를 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 방법은 본원에 개시된 바와 같은 약학적 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함한다. 전술한 방법의 일 구현예에서, 조성물은 환자 이외의 공여자로부터 유래된 하나 이상의 조작된 동종이형 면역 세포를 포함한다.
- [0387] 일부 구현예에서, 본 개시의 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 강력한 생체 내 세포 증식을 거칠 수 있고 연장된 시간 동안 지속될 수 있다. 본 개시의 치료 방법은 개선, 치유 또는 예방적일 수 있다. 본 개시의 방법은 자가 면역 요법의 일부 또는 동종 면역 요법 치료의 일부일 수 있다. 본 개시는 동종 면역 요법에 특히 적합하다. 공여자 유래의 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 표준 프로토콜을 사용하여 비-동종반응성 세포에 형질전환될 수 있고, 필요에 따라 재생산되어, 하나 또는 여러 대상체에게 투여될 수 있는, 예를 들어 CAR-T 세포를 생산할 수 있다. 이러한 CAR-T 세포 요법은 "기성품" 치료제로서 이용 가능하게 될 수 있다.
- [0388] 또 다른 양태에서, 본 개시는 종양을 갖는 대상체에서 종양 성장 또는 진행을 억제하는 방법을 제공하며, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 면역 세포, 예를 들어 T세포의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 대상체에서 암 세포의 전이를 억제 또는 예방하는 방법을 제공하며, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 면역 세포, 예를 들어 T 세포의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다. 또 다른 양태에서, 본 개시는 종양을 갖는 대상체에서 종양의 퇴행을 유도하는 방법을 제공하며, 방법은 본원에 기술된 바와 같은 면역 세포, 예를 들어 T 세포의 유효량을 대상체에게 투여하는 단계를 포함한다.
- [0389] 일부 구현예에서, 본원에 제공된 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 대상체에게 비경구로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 대상체는 인간이다.
- [0390] 일부 구현예에서, 방법은 제2 치료제의 유효량을 투여하는 단계를 추가로 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 제2 치료제는, 예를 들어, 크리조티닙, 팔보시클립, 항-CTLA4 항체, 항-4-1 BB 항체, PD-1 항체, 또는 PD-L1 항체이다.
- [0391] 또한, 암의 치료 또는 종양 성장 또는 진행의 억제를 필요로 하는 대상체를 위한 의약의 제조에 있어서, 본원에서 제공된 면역 세포, 예를 들어 T 세포 중 어느 하나의 용도가 제공된다.
- [0392] 또한, 본원에 기술된 바와 같은 용도 및 방법이 본원에 제공되며, 여기에서 병태는 난소암이고, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79, 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 또한, 본원에 기술된 바와 같은 용도 및 방법이 본원에 제공되며, 여기에서 병태는 난소암이고, 서열번호 11, 56, 75, 76, 77, 78, 79 및 121-170 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는 CAR이 추가로 또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR에 대신하여 사용된다.
- [0393] 게이트가 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 활성을 조절하는 정도는 다양한 방식으로 평가될 수 있다. 한 가지 방법은 다양한 대조군, 예컨대, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR과 동일하지만 CD45 동원 도메인을 리간드 결합 도메인(절단 불가능 게이트)에 연결하는 링커 내에 프로테아제 절단 부위가 결여된 단백질을 발현하는 T 세포, 동일한 CAR을 포함하지만 CD45 동원 도메인(비-게이트 CAR)을 갖지 않는 단백질을 발현하는 T 세포, 및 형질도입되지 않은 T 세포와 비교하여 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 발현하는 T 세포의 세포독성을 측정하는 것이다. 이들 세포의 세포독성은 CAR 항원 결합 도메인이 식별하는 리간드를 발현하는 표적 세포로 배양함으로써 측정될 수 있다. 검정은 효과기 CAR T 세포 대 표적 리간드 발현 세포의 비율을 변화시킴으로써 조정될 수 있다. 이론에 구속되지 않고, 효과기 및 표적 세포가 적절한 조건 하에서 함께 인큐베이션될 경우, CAR T 세포는 높은 세포독성을 나타낼 것이고, 절단가능 및 절단 불가능 CD45-게이트 CAR T 세포 둘 모두는 보다 낮은 세포독성을 나타낼 것으로 예상되는데, 이는 게이트가 CAR을 적어도 부분적으로 불활성화하기 때문이다. 형질도입되지 않은 세포는 세포독성을 나타내지 않을 것으로 예상된다. 이러한 형태의 검정은, 검정 조건 하에서, CAR의 리간드가 존재하지만 프로테아제가 존재하지 않을 경우, 게이트가 CAR을 적어도 부분적으로 불활성화할 수 있음을 확인하는 역할을 한다. 따라서, 이는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR T 세포가 그의 종양-외 항원과 만나는 생체 내 조건을 모방한다. 이러한 검정에서, 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 세포독성은 비-게이트 CAR에 비해 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%만큼 감소된다. 관찰된 감소 정도는 검정의 조건에 따라 달라진다.
- [0394] 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR T 세포가 종양 부위에서 항원과 만나는 생체 내 조건을 모방하기 위해, 동일한 검정이 CD45 동원 도메인을 리간드 결합 도메인에 연결하는 링커를 절단할 수 있는 프로테아제의 존재 하에서 반복할 수 있다. 프로테아제는 비-게이트 CAR T 세포의 세포독성에 영향을 미치지 않을 것으로 예상된다.

또한, 절단가능 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR은 프로테아제 부재 시 감소된 세포독성을 나타낼 것이며, 프로테아제 부재 시와 비교하여 프로테아제 존재 시 더 높은 세포독성을 보일 것으로 예상되며, 이는, 이론에 구속되지 않고, 프로테아제의 존재 하에서 CAR 활성화를 억제하는 게이트는 링커의 절단에 의해 제거되었기 때문이다. 절단 불가능 게이트 CAR 세포독성은 프로테아제의 존재에 의해 영향을 받지 않을 것으로 예상된다. 이론에 구속되지 않고, 게이트가 두 조건 모두에서 CAR의 활성화를 억제하기 때문에, 이의 세포독성은 프로테아제의 부재 시 및 존재 시 모두 감소될 것으로 예상된다. 이러한 검정에서, 일부 구현예에서, 프로테아제의 부재 시, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 세포독성은 비-게이트 CAR에 비해 적어도 약 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 또는 90%만큼 감소되고, 프로테아제의 존재 시, 세포의 세포독성은 상당히 더 높다. 관찰된 감소 및 증가의 정도는 검정의 조건에 따라 달라진다.

[0395] 또 다른 양태에서, CAR T 세포의 종양 외 표적 독성을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 종양 외 표적 독성은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 종양 외 독성보다 낮으며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.

[0396] 또 다른 양태에서, CAR T 세포 또는 CAR T 세포 요법의 효율을 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 효율은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 효율보다 크며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.

[0397] 또 다른 양태에서, CAR T 세포 요법의 효능을 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 효능은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 효능보다 크며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.

[0398] 또 다른 양태에서, 고형 종양에 대한 CAR T 세포 요법의 효능을 증가시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 고형 종양을 갖는 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 고형 종양에 대한 효능은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 고형 종양에 대한 효능보다 크며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.

[0399] 또 다른 양태에서, CAR T 세포 요법의 부작용의 발생을 감소시키는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은, 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, 부작용의 발생은, 동일한 조건 하에서 투여되는 대조군 세포, 대조군 세포의 집단 또는 대조군 세포의 조성물의 각각의 부작용의 발생보다 낮으며, 여기에서, 대조군 세포, 대조군 세포 집단, 또는 조성물의 대조군 세포는, 프로테아제 절단 부위를 포함하는 링커 및 CD45 동원 도메인 중 적어도 하나가 결여된 CAR을 포함한다.

[0400] 또 다른 양태에서, CAR T 세포에서 CD45 및 CD45-게이트 CAR의 가역적 공동국소화에 영향을 미치는 방법이 본원에 제공되며, CAR T 세포 표면 상에서 CD45 단백질에 결합하는 CD45-게이트 CAR 동원 도메인을 포함하는 가역적 공동국소화는, 공동국소화를 야기하며, 이러한 결합 및 공동국소화는 CD45-게이트 CAR의 링커에서 프로테아제 절단 부위를 절단하는 프로테아제에 의해 파괴될 수 있으며, 이에 의해 공동국소화를 가역화시키며, 상기 방법은:

[0401] (a) CD45를 발현하는 T 세포를 제공하는 단계,

[0402] (b) 본원에 개시된 프로테아제 활성화 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산을 T 세포 내로 도입하는 단계,

[0403] (c) CD45 및 CAR 둘 모두가 세포 표면에서 기능적으로 발현되는 조건 하에서 T 세포를 유지하는 단계를 포함하며,

- [0404] 이를 통해 CAR T 세포 표면 상에서 CD45 단백질에 결합하는 CD45-게이트 CAR 동원 도메인 및 CAR 및 CD45 단백질의 공동국소화를 생성하며, 이러한 공동국소화는 CD45-게이트 CAR 링커에서 프로테아제 절단 부위를 절단함으로써 역전될 수 있고, 여기에서 절단은 링커에 의해 CD45-게이트 CAR 동원 도메인에 더 이상 연결되지 않는 기능성 CAR을 생성한다.
- [0405] 또 다른 양태에서, CAR T 세포에서 CD45 단백질에 의한 CAR 활성의 가역적인 감소에 영향을 미치는 방법이 본원에 제공되며, CAR T 세포 표면 상에서 CD45 단백질에 결합하는 CD45-게이트 CAR 동원 도메인을 포함하는 CAR 활성의 가역적인 감소는, CD45에 의한 키메라 항원 수용체의 불활성화를 초래하고, 이러한 불활성화는 CD45-게이트 CAR의 링커에서 프로테아제 절단 부위를 절단하는 프로테아제에 의해 파괴될 수 있으며, 그 결과 키메라 항원 수용체와 CD45 단백질의 해리가 발생하고 CD45에 의한 키메라 항원 수용체의 불활성화가 종료되며, 상기 방법은:
- [0406] (a) CD45를 발현하는 T 세포를 제공하는 단계,
- [0407] (b) 제1항 내지 제14항 중 어느 한 항의 CD45-게이트 CAR을 암호화하는 핵산을 T 세포 내로 도입하는 단계,
- [0408] (c) CD45 및 CAR 둘 모두가 세포 표면에서 기능적으로 발현되는 조건 하에서 T 세포를 유지하는 단계를 포함하며,
- [0409] CAR T 세포 표면 상에서 CD45 단백질에 결합하는 CD45-게이트 CAR 동원 도메인, CAR과 CD45 단백질의 결합, 및 CD45 단백질에 의한 CAR의 활성 감소를 초래하며, 이러한 활성 감소는 CD45-게이트 CAR의 링커에서 프로테아제 절단 부위를 절단하는 프로테아제에 의해 역전될 수 있으며, 이에 의해 CAR과 CD45 단백질의 결합이 종료되고 CD45 단백질의 CAR 활성 감소가 종료되며, 여기에서 절단은 링커에 의해 더 이상 CD45-게이트 CAR 동원 도메인에 연결되지 않는 기능적 CAR을 생성한다.
- [0410] 또 다른 양태에서, 프로테아제-풍부 종양 미세환경을 특징으로 하는 종양을 갖는 환자를 CAR T 세포 요법으로 치료하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 본원에 개시된 바와 같은 세포, 본원에 개시된 바와 같은 세포 집단, 또는 본원에 개시된 바와 같은 조성물을 환자에게 투여하는 단계를 포함하되, CAR T 세포 활성은 프로테아제-풍부 종양 미세환경 내에서보다 프로테아제-풍부 종양 미세환경 외부에서 더 낮다.
- [0411] 또 다른 양태에서, 본원에 개시된 바와 같은 CAR을 포함하는 CAR T 세포의 세포독성 활성을 조절하는 방법이 본원에 제공되며, 상기 방법은 CAR T 세포를 CAR T 세포의 CD45와 연관시킴으로써 CAR T 세포의 세포독성 활성을 억제하는 단계, 및 프로테아제 절단 부위를 식별 및 절단하는 프로테아제에 CAR T 세포를 대상화하고/하거나 노출시킴으로써 CAR T 세포의 세포독성 활성을 활성화하는 단계를 포함한다.
- [0412] 본원에 개시된 환자에서 병태를 치료하는 방법의 구현예에서, 세포, 세포 집단 또는 조성물은 대상체에게 한 번에 투여될 수 있거나, 적어도 약 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7일 이상 간격을 둔 2회 이상으로 대상체에게 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 이러한 장애는 바이러스 질환, 박테리아 질환, 암, 염증성 질환, 면역 질환, 또는 노화 관련 질환일 수 있다.
- [0413] 일부 구현예에서, 치료는 항체 요법, 화학요법, 사이토카인 요법, 수지상 세포 요법, 유전자 요법, 호르몬 요법, 레이저 광 요법 및 방사선 요법의 군으로부터 선택된 암에 대한 하나 이상의 요법과 조합될 수 있다.
- [0414] 일부 구현예에서, 치료는 면역억제 치료를 받는 대상체에게 투여되거나 투입될 수 있다. 실제로, 본 개시는 이러한 면역억제제에 대한 수용체를 암호화하는 유전자의 불활성화로 인해 적어도 하나의 면역억제제에 내성을 갖게 된 세포 또는 세포 집단에 의존할 수 있다. 이러한 양태에서, 면역억제 치료는 대상체 내에서 본 개시에 따른 T 세포의 선택 및 확장에 도움을 줄 수 있다.
- [0415] 본 개시에 따른 세포 또는 세포 집단의 투여는 에어로졸 흡입, 주사, 섭취, 수혈, 주입 또는 이식을 포함하는 임의의 편리한 방식으로 수행될 수 있다. 본원에 기술된 조성물은 정맥내 또는 림프내 주사에 의해, 피하, 피내, 종양내, 결절내, 골수내, 근육내, 또는 복강내 투여될 수 있다. 일 구현예에서, 본 개시의 세포 조성물은 정맥내 주사에 의해 투여된다.
- [0416] 일부 구현예에서, 세포 또는 세포 집단의 투여는, 예를 들어, 체중 kg당 약 10^4 내지 약 10^9 개의 세포의 투여를 포함할 수 있으며, 여기에는 이들 범위 내의 세포 수의 모든 정수 값이 포함된다. 일부 구현예에서, 세포 또는 세포 집단의 투여는, 예를 들어, 체중 kg당 약 10^5 내지 약 10^6 개의 세포의 투여를 포함할 수 있으며, 여기에는 이들 범위 내의 세포 수의 모든 정수 값이 포함된다. 세포 또는 세포 집단은 하나 이상의 투여량으로 투여될 수

있다. 일부 구현예에서, 세포의 유효량은 단일 투여량으로 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 세포의 유효량은 일정 기간에 걸쳐 1회를 초과하는 투여량으로 투여될 수 있다. 투여 시기는 담당 의사의 판단에 따르며 이는 대상체의 임상적 병태에 따라 달라진다. 세포 또는 세포 집단은 혈액 은행 또는 공여자와 같은 임의의 공급원으로부터 수득될 수 있다. 개별적인 요구는 다양하지만, 특정 질환 또는 병태에 대한 주어진 세포 유형의 유효량의 최적 범위의 결정은 당 기술분야의 범위 내에 있다. 유효량은 치료적 또는 예방적 이익을 제공하는 양을 의미한다. 투여되는 용량은 수용자의 연령, 건강 및 체중, 존재하는 경우, 병행 치료의 종류, 치료의 빈도 및 원하는 효과의 성질에 따라 달라질 것이다. 일부 구현예에서, 유효량의 세포 또는 이들 세포를 포함하는 조성물은 비경구 투여된다. 일부 구현예에서, 투여는 정맥내 투여될 수 있다. 일부 구현예에서, 투여는 종양 내 주사에 의해 직접 수행될 수 있다.

[0417] 본 개시의 일부 구현예에서, 세포는, 이에 제한되지는 않으나, 제제를 사용한 치료, 예를 들어, 단클론 항체 요법, CCR2 길항제(예를 들어, INC-8761), 항바이러스 요법, 시도포비어 및 인터루킨-2, MS 대상체를 위한 시타라빈(ARA-C로도 알려짐) 또는 나탈리지맵 치료, 또는 건선 대상체를 위한 에팔리르티맵 치료 또는 PML 대상체를 위한 다른 치료를 포함하는 임의의 수의 관련 치료 기법과 함께 (예를 들어, 이전, 동시에 또는 이후에) 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAT-T 세포는 다음 중 하나 이상과 함께 접합되어 대상체에게 투여된다: 항-PD-1 항체(예를 들어, 니볼루맵, 펌브롤리주맵, 또는 PF-06801591), 항-PD-L1 항체(예를 들어, 아벨루맵, 아테졸리주맵, 또는 더발루맵), 항-OX40 항체(예를 들어, PF-04518600), 항-4-1 BB 항체(예를 들어, PF-05082566), 항-MCSF 항체(예를 들어, PD-0360324), 항-GITR 항체, 및/또는 항-TIGIT 항체. 추가의 구현예에서, 본 개시의 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 화학요법, 방사선, 면역억제제, 예컨대 시클로스포린, 아자티오프린, 메토트렉세이트, 미코페놀레이트 및 FK506, 항체, 또는 다른 면역억제제, 예컨대 CAMPATH, 항-CD3 항체 또는 다른 항체 요법, 시토킨, 플루다리빈, 시클로스포린, FK506, 라파마이신, 마이코페놀산, 스테로이드, FR901228, 사이토카인 및/또는 방사과 같은 다른 면역억제제들과 조합하여 사용될 수 있다. 이들 약물은 칼슘 의존성 포스포타아제 칼시뉴린(시클로스포린 및 FK506)을 억제하거나, 성장 인자 유도 신호 전달(라파마이신)에 중요한 p70S6 키나아제를 억제한다(Henderson, Naya 등의 문헌[Immunology. 1991 Jul; 73(3): 316-321]; Liu, Albers 등의 문헌[Biochemistry 1992 Apr 28;31(16):3896-901]; Bierer, Hollander 등의 문헌[Curr Opin Immunol. 1993 Oct;5(5):763-73]).

[0418] 추가 구현예에서, 본 개시의 세포 조성물은 골수 이식, 화학요법제, 예를 들어, 플루다리빈, 외부 빔 방사선 요법(XRT), 시클로포스파미드와, 또는 항체, 예를 들어, OKT3 또는 CAMPATH를 사용한 T 세포 제거 요법과 함께 (예를 들어, 이전, 동시에, 또는 이후에) 대상체에게 투여된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 세포 조성물은 CD20 과 반응하는 제제, 예를 들어, 리툭산과 같은 B-세포 절제 요법 후에 투여된다. 예를 들어, 일 구현예에서, 대상체는 고 투여량 화학요법을 이용한 표준 치료를 겪은 후, 말초 혈액 줄기 세포 이식을 받을 수 있다. 특정 구현예에서, 이식 후, 대상체는 본 개시의 증식된 면역 세포의 주입을 받는다. 일부 구현예에서, 확장된 세포는 수술 전 또는 후에 투여된다.

[0419] 키트

[0420] 본 개시는 또한 본 방법에서 사용하기 위한 키트를 제공한다. 본 개시의 키트는 본 개시의 조성물을 포함하는 하나 이상의 용기 또는 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포 또는 본 개시의 T 세포와 같은 면역 세포를 포함하는 세포 집단을 포함한다. 다양한 구현예에서, 면역 세포, 예를 들어 T 세포는 본원에 기술된 바와 같은 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 또는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 단백질 유도체를 암호화하는 하나 이상의 폴리뉴클레오티드(들)를 포함한다. 키트는 본원에 기술된 본 개시의 방법 중 어느 하나에 따라 사용하기 위한 지침을 추가로 포함한다. 대체적으로, 이들 지침은 전술한 치료 치료제를 위한 조성물, 예를 들어, T 세포 또는 세포 집단의 투여에 대한 설명을 포함한다. 일부 구현예에서, 조작된 면역 세포는 약 5% DMSO를 포함하는 용액으로 제형화된다. 또한, 조작된 면역 세포는 동결 상태로 제공될 수 있다.

[0421] 키트 구성 요소의 사용에 관한 지침은 일반적으로 의도된 치료제에 대한 투여량, 투여 일정 및 투여 경로에 관한 정보를 포함한다. 용기는 단위 투여량, 벌크 패키지(예를 들어, 다중 투여량 패키지) 또는 서브-유닛 투여량일 수 있다. 본 개시의 키트에 제공된 지침은 일반적으로 라벨 또는 패키지 삽입부(예를 들어, 키트에 포함된 종이 시트)에 대한 서면 지침이지만, 기계 판독 가능 지침(예를 들어, 자기 또는 광학 저장 디스크 상에 포함된 지침)도 허용 가능하다.

[0422] 본 개시의 키트는 적절한 포장에 들어 있다. 적절한 포장은 바이알, 병, 항아리, 가요성 포장(예를 들어, 밀봉된 마일라 또는 플라스틱 백) 등을 포함하지만, 이에 한정되지 않는다. 또한, 흡입기, 비강 투여 장치(예를 들어,

어, 분무기) 또는 미니펌프와 같은 주입 장치와 같은 특정 장치와 조합하여 사용하기 위한 패키지가 고려된다. 키트는 멸균 액세스 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 정맥 내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 천공될 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 용기도 또한 멸균 액세스 포트를 가질 수 있다(예를 들어, 용기는 정맥 내 용액 백 또는 피하 주사 바늘에 의해 천공될 수 있는 마개를 갖는 바이알일 수 있다). 조성물 중의 적어도 하나의 활성제는 면역 세포, 예를 들어, 본 개시에 따른 T 세포이다. 용기는 제2 약학적 활성제를 추가로 포함할 수 있다.

[0423] 키트는 완충액 및 해석 정보와 같은 추가 구성요소를 선택적으로 제공할 수 있다. 일반적으로, 키트는 용기 및 용기 상에 또는 용기와 연관된 라벨 또는 패키지 삽입부(들)를 포함한다.

[0424] **실시예**

[0425] 다음의 실시예는 예시적인 목적을 위해 포함되며, 이는 본 개시의 범위를 제한하고자 하는 의도가 아니다. 실제로, 본원에 도시되고 설명된 것들에 더하여 본 개시의 다양한 변형은 전술한 설명으로부터 당업자에게 명백해질 것이고 첨부된 청구범위의 범위 내에 속할 것이다.

[0426] **실시예 1: CD45-게이트 CAR의 합성 및 입증**

[0427] **CD45-게이트 CAR 구조**

[0428] 도 1a는 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 개략도를 나타낸다. 프로테아제-활성화 CD45-게이트가 CAR T 세포의 기능을 조절할 수 있는 방법을 조사하기 위해, MUC16-발현 세포를 특이적으로 표적화하는 2세대 CAR("53B6")을 사용하였다. 유전자 CAR 단백질은 세포의 표적 결합 도메인, 막관통 도메인, 및 예를 들어, 활성화 도메인(예를 들어, CD3제타 세포질 도메인)을 포함하고 선택적으로 공자극 도메인(예를 들어 4-1BB 신호전달 도메인)을 또한 포함하는 세포내 신호전달 도메인으로 구성된다. 대체적으로, 본원에 개시된 CD45-게이트 CAR의 세포외 도메인은, 추가적으로, 가요성 링커를 통해 융합된, CD45 동원 도메인("동원자")을 포함하며, 이 링커는, 도 1a 및 도 1b에 예시된 바와 같이(하부 작제물), 특정 구현예에서 유전적 CAR의 N-말단에 하나 이상의 프로테아제-절단가능 부위를 포함한다. 도 1b(하단 작제물)에 도시된 바와 같이, CD45-게이트 CAR의 검출을 위해, 추가의 N-HA 태그(서열 YPYDVPDYA(서열번호 187) 포함, 초기 G가 없는 서열번호 2의 변형) 또한 도입되었고, 트래피킹 및 표면발현을 가능하게 하기 위해 각 단백질의 N-말단에 CD8 신호 펩티드가 융합되었다. 일부 실험에서의 대조군으로서 비-게이트, 비-N-HA-태그 53B6(도 1b, 상부 작제물)을 사용하였다.

[0429] **T 세포에서의 CD45-게이트 CAR 발현**

[0430] 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR을 기능적으로 발현하는 CAR T 세포를 평가하기 위해, CD45-게이트의 2개의 변이체를 제조하였으며, 이 중 하나는 CD45 동원자로서 제1 항-CD45 scFv를 포함하고 다른 하나는 CD45 동원자로서 제2의, 상이한 항-CD45 scFv를 포함한다. V5 펩티드 모티프의 측면에 위치하는 2개의 트롬빈 프로테아제 절단 부위를 함유하는 가요성 프로테아제-절단가능 링커(서열번호 8, GGGGSGGGSLVPRGSKIPNPLLGLDSTLVPRGSGGGSGGGGS)는 CD45 동원자를 CAR의 N-말단에 접합시켰다. 이들 2개의 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR 클론은 "CD45-게이트1-TMB-53B6" (서열번호 16의 아미노산 서열을 포함함) 및 "CD45-게이트2-TMB-53B6" ("TMB"는 트롬빈-절단가능 링커를 나타냄) (서열번호 18의 아미노산 서열을 포함함)으로 지정되며, 여기에서 예시적인 항-MUC16 CAR6 클론 53B6은 이러한 프로테아제-활성화 CD45-게이트 CAR의 개념의 증거를 입증하는 데 사용되었다. 병렬로, 동일한 길이의 절단 불가능 링커(서열번호 7, GGGGSGGGSGGGSGSKIPNPLLGLDSTGGGSGSGGGSGGGGS)를 사용하여, "CD45-게이트1-GS-53B6"(서열번호 17의 아미노산 서열을 포함함) 및 "CD45-게이트2-GS-53B6"(서열번호 19의 아미노산 서열을 포함함)으로 지정된 추가 제어 CAR을 생성하였으며, 이들 둘 모두는 프로테아제에 의해 절단될 것으로 예상되지 않았다. 비-게이트 53B6 CAR 또는 CD45-게이트 53B6 CAR 중 어느 하나를 발현하는 CAR T 세포를 전술한 바와 같이 렌티바이러스 벡터로 생성하였다(14,15). 간략하게(및 하기 실시예 2에 기술된 방법, CAR-T 생산을 사용하여), 건강한 공여자로부터의 일차 T 세포를 상이한 CAR 분자를 발현하는 렌티바이러스(5의 MOI)로 형질도입하고, CAR+ 세포의 백분율을 8일차 및 15일차에 기록하였다. 도 2a의 데이터가 보여주는 바와 같이, CD45-게이트1("CD45-게이트1-TMB-53B6" 및 "CD45-게이트1-GS-53B6")을 갖는 CAR는 생성 전반에 걸쳐 53B6 CAR의 CAR+ 비율과 유사한 CAR+ 비율을 나타낸다. CD45-게이트2 CAR("CD45-게이트2-TMB-53B6" 및 "CD45-게이트2-GS-53B6")는 초기에 더 낮은 형질도입 비율을 나타내지만, 생성 종료 시 CAR+ 백분율에 도달할 수 있다(도 2a에 대한 데이터는 도 7a, 유세포 분석기에 대한 아래의 실시예 2에 기술된 바와 같이 수득됨). T 세포의 전체 성장은 모든 클론에서 유사하게 유지된다(도 2b 참조). 이들 데이터는, CD45가 CAR T 세포의 표면에서 발현되지만, 놀랍게도 CD45-게이트 CAR이 심각한 동족

살해를 야기하지 않고 성공적으로 T 세포에서 생성되고 발현될 수 있음을 나타낸다.

[0431] **CD45-게이트 CAR 프로테아제 절단 및 리간드 결합**

[0432] CD45-게이트가 상응하는 프로테아제에 의해 방출될 수 있는지 여부를 평가하기 위해, 절단가능한 또는 절단 불가능 링커에 내장된 V5 태그의 검출을 평가하였다. 프로테아제 절단은 PBS 중의 CAR T 세포를 2 마이크로그램/ml의 트롬빈과 함께 37°로 30분 동안 인큐베이션함으로써 수행하였다. 프로테아제 링커의 성공적인 절단은 절단 후 V5 태그를 제거함으로써 확인하였다. 도 3a의 데이터가 보여주는 바와 같이, V5 태그의 제거는 절단 후 CD45-게이트1-TMB-53B6 및 CD45-게이트2-TMB-53B6의 클론에서만 관찰되었는데, 이는 CD45-게이트가 프로테아제에 의해 특이적 절단에 의해 CAR로부터 방출될 수 있음을 나타낸다.

[0433] 다음으로, CD45-게이트가 리간드 결합을 직접 차단하는지 여부를 프로테아제 절단 전 또는 후에, 각각의 CAR 클론에 대한 가용성 MUC16 리간드의 결합을 평가함으로써 평가하였다. 프로테아제 절단에 관계없이, 53B6, CD45-게이트1-TMB-53B6, CD45-게이트1-GS-53B6이 매우 유사한 리간드 결합 강도를 나타내는 것으로 관찰되었다(도 3b의 데이터 참조). CD45-게이트2-TMB-53B6 및 CD45-게이트2-GS-53B6은 변형된 CAR 분자의 열등한 발현으로 인한 것일 가능성이 높은 리간드 결합 강도의 감소를 나타냈다(도 3b의 데이터 참조). 그럼에도 불구하고, 결합은 프로테아제 절단 및 CD45-게이트의 방출에 의해 영향을 받지 않았다. 전반적으로, 이들 데이터는 CD45 게이트가 가용성 표적에 대한 결합을 차단하지 않음을 입증한다.

[0434] **CD45-게이트 CAR T 세포 세포독성**

[0435] CD45-게이트가 CAR 기능을 조절할 수 있는지 여부를 이해하기 위해, 2개의 표적 세포주인 Ovc3(MUC16고) 및 Cov644(MUC16저)를 사용하여 각 클론의 세포독성을 평가하였다. 두 표적 세포 모두 생존 세포의 신속한 정량화를 위해 루시페라아제 유전자와 통합된다. 간단히 말하면, CAR T 세포를 동일한 CAR+ 백분율로 정규화하고, 10%의 FBS를 갖는 200 µl의 RPMI 배지 중 3:1, 1:1, 또는 1:3의 E:T(효과기:표적) 비율로 10,000개의 표적 세포와 함께 인큐베이션하였다. 48시간 공동 배양 후, CAR T 세포를 함유하는 상청액 100 µl를 10,000개의 신선한 표적 세포를 갖는 새로운 웰로 옮긴 한편, 나머지 샘플을 루시페라아제 분석에 의해 생존 가능한 표적 세포를 정량화하는 데 사용하였다. 또 다른 48시간 공동 배양 후, 동일한 방식으로 세포독성 평가를 수행하였다. 도 4a-4b를 보면, CD45-게이트1은 CAR 기능을 적당히 억제하여 세포독성 분석의 제1 단계에서 Ovc3(MUC16고) 표적 세포를 사멸시켰고, 제2 단계에서는 억제가 더욱 두드러졌다. 그러나, CD45-게이트2는 CAR 활성의 매우 제한적인 억제를 나타냈으며; 세포독성 활성의 감소는 낮은 E:T 비율에서만 관찰되었다(도 4a 및 도 4b 참조). 대조적으로, CD45-게이트1 및 CD45-게이트2 둘 모두는 Cov644(MUC16저) 표적 세포에 대한 CAR 세포독성을 실질적으로 억제하였다(도 5a-5b 참조). 이들 데이터는 CD45-게이트가 CAR 기능을 효과적으로 제어할 수 있고 억제 수준 또는 정도는 항원 밀도에 의해 영향을 받을 수 있으며 이에 따라 달라질 수 있음을 함께 예시한다.

[0436] **CD45-게이트 CAR T 세포 세포독성의 조절**

[0437] 다음으로, 프로테아제 절단 및 CAR로부터 CD45-게이트의 제거가 그의 세포독성을 회복시킬 수 있는지의 여부를 평가하였다. 이를 시험하기 위해, MUC16고 Ovc3 표적 세포로 상기와 유사하게 세포독성 분석을 수행하였다. 단, 트롬빈 활성을 허용하기 위해 무혈청 배지를 분석에 사용하였다. 각 클론의 세포독성을, 트롬빈 프로테아제를 사용하거나 사용하지 않고, 1:1의 E:T에서 표적 세포에 대해 평가하였다(최종 농도 2 µg/ml). 이러한 조건에서, 정상적인 53B6 CAR T 세포는, 비록 활성이 혈청이 풍부한 배지에서의 이전 성능보다 더 약하였지만, 표적 세포를 여전히 효율적으로 사멸시킬 수 있다. 트롬빈이 배양물 내로 도입될 경우 53B6 CAR 활성화에는 변화가 없다(도 6a). 중요하게는, CD45-게이트1-TMB-53B6 및 CD45-게이트2-TMB-53B6의 클론으로부터의 데이터는 CD45-게이트가 CAR 활성을 효과적으로 억제하고, 프로테아제가 존재할 때 세포독성이 대부분 회복되었음을 입증한다. 대조적으로, CD45-게이트1-GS-53B6 또는 CD45-게이트2-GS-53B6의 클론 내의 CD45-CD45-게이트는 효율적으로 방출될 수 없었으므로, 프로테아제의 존재에도 불구하고 CAR 활성화는 억제된 채로 남아 있었다.

[0438] **실시예 2. 항-MUC16 CAR의 발현 및 활성화**

[0439] **CAR T 생성**

[0440] T 세포를, Pan T 세포 분리 키트(Miltenyi Biotec, Auburn, CA)를 사용하여 밀도 구배 원심분리(Ficoll Paque, GE Healthcare, Pittsburgh, PA)에 의해 수득된 인간 말초 혈액 단핵 세포(PBMC)로부터 분리하고, 동결보존하였다.

[0441] 53B6 CAR를 암호화하는 렌티바이러스를 제조하기 위해, HEK-293T 세포를 0일차에 6-웰 플레이트의 웰 당 10%

FBS(Hyclone 또는 JR Scientific)가 보충된 2 mL의 DMEM(Gibco) 중의 mL 당 0.45백만 세포로 플레이팅하였다. 1일차에, 렌티바이러스 포장 벡터 1.5 mg psPAX2, 0.5 mg pMD2G, 및 1 mg의 적절한 전달 CAR 벡터를 6-웰 플레이트의 웰 당 250 mL Opti-MEM(Gibco) 중 함께 혼합하여 렌티바이러스를 제조하였다("DNA 혼합물"). 250 mL Opti-MEM 중 10 mL 리포펙타민 2000(Invitrogen)을 실온에서 5분 동안 인큐베이션한 다음 DNA 혼합물에 첨가하였다. 혼합물을 실온에서 20분 동안 인큐베이션하고, 총 부피 500 mL를 HEK-293T를 함유하는 웰의 측면에 서서히 첨가하였다. 정제된 T 세포를, 20 ng/mL의 인간 IL-2(Miltenyi Biotec) 및 인간 T 세포 TransAct 시약(Miltenyi Biotec)이 보충된 T 세포 형질도입 배지(10% FBS를 갖는 X-Vivo-15 배지[Lonza])에서, 제조사가 권장하는 대로 활성화시켰다. 2일차에, 6-웰 플레이트의 각 웰로부터의 배지는 웰 당 2 mL의 T 세포 형질도입 배지로 대체되었다. 3일차에, T 세포는 T 세포 형질도입 배지 중 1 mL 당 33만개의 세포로 재현탁되었다. HEK293T 세포로부터의 렌티바이러스 상청액을 수확하여 0.45 마이크론 필터(EMD Millipore)에 통과시켜 세포 잔해를 제거한 다음, 20 ng/mL 인간 IL-2와 함께 50만 개의 활성화된 T 세포에 첨가하였다. 대안적으로, 형질도입 효율을 향상시키기 위해, 렌티바이러스는 이전의 프로토콜로서 스케일 업 비율로 제조되고, 제조사의 프로토콜에 따라 Lenti-X™ Concentrator(Takara)로 농축될 수 있다. 활성화된 T 세포를 대략 MOI 5에서 형질도입하여 CAR T 세포를 생성하였다.

[0442] 5일차에, 4.5 mL의 T 세포 증식 배지(5% 인간 AB 혈청을 갖는 X-Vivo-15[Gemini Bio])를 Grex-24(Wilson Wolf) 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. IL-2(20 ng/mL)를 2-3일마다 보충하였다. 9일차 및 13일차에, 형질도입 효율은 유세포 계측법을 사용하여 제조합 MUC16 단백질(사내 제조)을 식별하는 T 세포의 백분율을 검출함으로써 결정하였다. 14일차에, 53B6 CAR-T 세포를 동결보존하였다.

[0443] 유세포 분석(도 7a-7b)

[0444] 53B6 CAR로 성공적으로 형질도입된 T 세포의 백분율을 결정하기 위해, T 세포를 FACS 완충액(PBS + 2 mM EDTA를 갖는 0.5% BSA) 중 3 µg/mL의 비오틴화된 제조합 MUC16 단백질과 함께 4°C에서 30분 동안 먼저 인큐베이션하였다. 그런 다음, 세포를 FACS 완충액으로 세척하고, 스트렙타비딘-PE 표지된 단백질(Thermo Fisher, Cat# 21627)로 1:250의 비율로 염색하고, 유세포 계측법을 사용하여 분석하였다. 예를 들어, 도 7a는 상이한 T 세포 공여자를 사용하여 다수의 생산물로부터 53B6 CAR T 세포가 성공적으로 생성되었음을 보여준다. 53B6 CAR T 세포의 유세포 계측 플롯은 생성물 중 하나로부터 유래하였다. 빈 벡터(EV) 대조군 T 세포를 연구에 포함시켰다.

[0445] 대안적으로, Alexa Fluor® 647과 접합된 또 다른 제조합 MUC16을 사용하여 3 µg/mL의 대략 최종 농도로 CAR T 세포를 직접 염색하여 도 2a 및 도 3b에서의 53B6 CAR의 결합을 평가하였다.

[0446] CAR T 세포의 표현형(도 7b)은 또한 다음과 같이 CAR+ T 세포 집단 내에서 CD62L(Biolegend) 및 CD45RO(Biolegend) 발현에 따라 13일차에 결정하였다: 줄기 세포 기억(Tscm; CD45RO-/CD62L+), 중앙 기억(Tcm; CD45RO+/CD62L+), 효과기 기억(Tem; CD45RO+/CD62L-), 효과기 세포(Teff; CD45RO-/CD62L-). CD3(BD Biosciences), CD4(Biolegend) 및 CD8(Biolegend)에 대한 항체를 사용하는 계통 마커 또한 염색에 포함시켰다.

[0447] 세포독성 분석(도 8a-8c 및 도 9a-9b)

[0448] 단기 살해 분석

[0449] 본 실시예는 53B6 CAR의 특이성 및 시험관 내 활성을 결정하는 데 사용된 실험을 기술한다.

[0450] ATCC 또는 Sigma로부터 OVCAR3, COV644 및 FUOV1 난소 세포주를 구매하였고, 정량 분석 키트(Agilent Cat.# K007811-8)를 사용하여 제조업체의 권장 사항에 따라 MUC16 단백질의 표면 발현을 결정하였다. 53B6 CAR T 세포의 활성을 결정하기 위해, 정의된 효과기:표적 (E:T) 비율의 96-웰 분석 플레이트(Corning)에서 10% FBS가 보충된 RPMI 1640 배지(Gibco)에서 53B6 CAR+ T 세포로 1×10^4 루시퍼라아제-발현 난소 표적 세포를 공동 배양하였다. 또한, 빈 벡터(EV) 대조군 T 세포를 연구에 포함시켰다. One-Glo 시약(Promega)을 사용하여 72시간 후에 세포 생존력을 측정하였다. 각각의 조건을 복제 웰에서 검정하였다. T 세포에 노출된 후의 표적 세포 생존율을 표적 세포 단독과 비교하여 결정하였다. 살아있는 세포의 평균 백분율 및 표준 편차가 도시되어 있다(도 8a-8c).

[0451] 장기 연속 살해 분석

[0452] 연쇄 살상 분석은 CAR T 세포가 증식하고 특정 경우, 분화 및 고갈을 거치도록 CAR T 세포를 그의 표적에 반복적으로 노출시키는 것을 포함한다.

[0453] 53B6 CAR T 세포의 지속적인 사멸을 결정하기 위해, 1×10^4 개의 루시퍼라아제-발현 OVCAR3 표적 세포를, 96-웰

분석 플레이트를 사용하는 연속 사멸 검정에서, 효과기: 1:1의 표적 비율인 53B6 CAR+ T 세포와 함께 10% FBS가 보충된 RPMI 1640 배지(Gibco)에서 공동 배양하였다. 그 후 2-3일마다, 각각의 웰로부터의 100 μ l 배지를 새로 도말된 표적 세포(웰 당 1×10^4)에 옮기고, CAR T 세포에 노출된 후 이전에 도말된 표적 세포의 표적 세포 생존 백분율을 One-Glo 시약을 사용하여 표적 세포 단독과 비교하여 결정하였다. 각각의 조건을 3 내지 6개의 복제물로 분석하였다. 또한, 빈 벡터(EV) 대조군 T 세포를 연구에 포함시켰다. 살아있는 세포의 평균 백분율 및 표준 편차가 도시되어 있다. 제시된 데이터는 2개의 상이한 공여자로부터의 53B6 CAR T 세포의 활성이다(도 9a-9b).

[0454] 생체 내 활성(도 10a-10b)

[0455] 53B6 CAR T 세포의 항종양 활성을 시험하기 위해, 2개의 상이한 동소 난소 종양 모델을 사용하였다. 루시페라아제-표지된 OVCAR3 및 COV644 난소 세포를 완전한 성장 배지(10% FBS가 보충된 RPMI 1640)에서 배양하였다. 세포를 수집하고 PBS 중에서 15×10^6 생존 세포/ml로 희석하고, 접종 전까지 세포 현탁액을 얼음 위에 유지시켰다. 7-8주령의 NSG 마우스(Jackson Laboratory)에게 200 ml(마우스당 3×10^6 개 표적 세포)의 OVCAR3 또는 COV644를 복강내(IP) 주사하였다. 종양 부담을 IVIS 스펙트럼(Perkin Elmer)을 사용하여 모니터링하였으며, 이때 동물들에게 200 ml의 루시페린(15 mg/ml; Pierce)을 복강내 주사하고 생체발광 강도를 측정하였다. 종양 이식 후 약 2주차에 마우스를 전신 생물발광을 기준으로 5개의 군으로 무작위 배정하였다. 그런 다음, 53B6 CAR T 세포를 해동하고 PBS에 재현탁시켰다. OVCAR3-종양 보유 마우스에게 동물당 1×10^6 개 53B6 CAR+ T 세포를 투여한 반면, COV644-종양 보유 마우스에게는 동물당 3×10^6 개 53B6 CAR+ T 세포를 투여하였다. 또한, 빈 벡터 대조군 T 세포를 연구에 포함시켰다. T 세포가 주입된 모든 동물에게 200 ml/마우스의 부피로 IP 주사를 통해 투여하였다. 종양에 대한 53B6 CAR T 세포의 생체 내 활성을 생물발광으로 모니터링하였고, 그 결과는 두 모델 모두에서의 항종양 활성을 입증하였다(도 10a-10b 참조).

[0456] 실시에 3. CD45-게이트 CAR T 세포 활성의 시험

[0457] 3.1. 신규 CD45-게이트 CAR T(효과기) 세포의 생성(도 12a-12d 및 도 13a-13d)

[0458] (도 11에 도식화된 CD45-게이트 CAR과 유사한) TPS 링커의 패널로부터 선택된 TPS 링커를 포함하는 CD45-게이트 MUC16 CAR을 발현하는 CAR T 세포를 실시에 2 및 하기에 기술된 방법에 따라 유세포 계측법을 사용하여 성공적으로 생성하고 특성화하였다. 절단가능한 TPS 링커 중 하나를 포함하는 CAR을 발현하는 세포 이외에, CD45-게이트가 프로테아제에 의해 방출될 수 없기 때문에 절단 불가능한 GS 링커를 포함하는 CAR을 발현하는 세포를 CAR 활성을 나타내지 않을 것으로 예상되는 음성 대조군으로서 제조하였다. 비-게이트 MUC16 CAR(53B6)을 발현하는 세포를 프로테아제의 존재 또는 부재 시에 활성일 것으로 예상되는 제2 양성 대조군으로서 포함시켰다.

[0459] 각각의 CAR+ T 세포 집단을 유세포 계측법을 사용하여 AlexaFluor 647-접합 제조합 MUC16 단백질(SEA1-4)로 검출하였다(도 12a). T 세포의 전반적인 증식은 모든 클론 사이에서 유사하게 유지되었고, 이는 비-형질도입 대조군(NTD)과 유사하였으며, 명백한 동족 살해가 없음을 나타낸다(도 12b). CAR T 세포의 자가 활성화 및 기억 표현형은 또한 유세포 계측법을 사용하여 각각 9일차 및 14일차에 CD25/41BB 및 CD45RO/CD62L의 발현을 분석함으로써 결정하였다. 전반적으로, CD45-게이트 CAR T 세포는 줄기 세포 기억 하위 집합(CD45RO-/CD62L+, 도 12c)의 더 높은 백분율을 함유하고, 네이키드 CAR T 세포보다 적은 긴장 신호전달(CD25+/41BB+, 도 12d)을 나타내며, 이는 T 세포 탈진을 조절하는 데 있어서의 CD45-게이트 CAR의 잠재적 이점을 시사한다. 생성 종료 시(14-16일차), 모든 T 세포를 속도 제어 냉동 챔버를 사용하여 90% FBS/10% DMSO에서 동결 보존하고 액체 질소에 보관하였다.

[0460] 각각 TPS 링커의 제2 패널로부터 선택된 TPS 링커를 포함하는 CD45-게이트 MUC16 CAR을 발현하는 제2 세트의 CAR T 세포 집단을 실시에 2 및 본 섹션에 기술된 방법에 따라 성공적으로 생성하고 특성화하였다(결과는 도 13a-13d 참조). T 세포는 내인성 CD45를 발현하기 때문에 CD45-게이트 CAR T 세포를 생성하는 데 있어서 성공한 것은 놀라운 일이지만, CD45-게이트 CAR T 세포의 생성을 방해할 수 있는 현저한 동족 살해는 관찰되지 않았다.

[0461] 3.2. 시약 세포주의 생성 및 분석(도 14a-14e)

[0462] 표적 세포주를, 난소암 세포주 OVCAR3, 유방암 세포주 MDA-MB-231, 및 폐 종양 세포주 NCI-H292를 포함하는, 종양 연관 프로테아제에 대해 양성(즉, 활성을 나타냄)인 3개의 세포주에 기초하여, 사내에서 개발하였다. 유세포 계측법을 사용하여 마트립타아제의 표면 발현(3μ g/mL; R&D, BAF3946)을 확인하고(도 14a), 조절 배지에서

ELISA 키트(R&D, DUPA00)를 사용하여 유로키나아제(uPA)의 분비를 검출하였다(도 14d). 또한, 실시예 1(도 14b)에 위에서 기술된 바와 같이, 표면 발현된 마트립타아제의 활성을 마트립타아제 절단가능 링커 TPS6을 통해 CAR에 부착된 V5 태그의 검출을 통해 평가하였다. V5 태그의 링커 절단 및 제거를 효과적으로 매개한 재조합 마트립타아제와 비교했을 때, 내인성 마트립타아제는 제한된 활성을 나타냈으며, 이는 특정 메커니즘에 결합하는 것이라기보다는, 시험관 내 분석 설정에서의 마트립타아제의 활성화 결여로 인한 것으로 여겨진다. 예를 들어, 도 14b는 이 실험에서, TPS6을 갖는 CD45-게이트 CAR 또한 활성이 아닌 것과 일치하며, 이는 시험관 내 마트립타아제가 활성이 아님을 보여준다.

[0463] 표적-매개 CAR 활성화를 연구하기 위해, 내인성 MUC16을 발현하는 인간 MUC16 SEA1-4 및 OVCAR3 세포주를 과발현하도록 조작된 MDA-MB-231 및 H292 세포주를 표적 세포로서 사용하였다. 표적 단백질 MUC16의 발현을 유세포 측정법으로 검증하였다(도 14c). 그런 다음 3개의 세포주 모두 반딧불이 루시페라제와 핵 GFP를 2A 펩티드를 사용하여 공동 발현하도록 조작하여, 발광 판독 또는 인큐사이트(Incucyte) 이미징을 사용하여 종양 사멸을 민감하게 측정할 수 있도록 하였다.

[0464] 3.3 CD45-게이트 CAR T 세포 활성, 프로테아제 의존성 및 민감도의 시험관 내 분석(도 15a-15f 및 도 16a-16f)

[0465] Jurkat-NFAT 리porter 세포주를 사용하여 CD45-게이트 CAR의 활성을 평가하였다. Jurkat-NFAT 리porter 세포주는 루시페라아제 유전자의 상류에 있는 활성화된 T 세포(NFAT) 프로모터의 핵 인자를 함유하며, 이는 자극 시 신호 전달 활성화의 정량적 측정을 가능하게 한다. CAR 리porter 세포를 생성하기 위해, CD45-게이트NFAT 세포를 형질 도입하고, 재조합 MUC16 단백질(SEA1-4)을 사용하여 6일 후에 발현을 분석하였다. 그런 다음, 형질도입된 세포를 백색의 96-웰 평평한 바닥 플레이트에서 1:1 E:T 비율로 표적 세포(1×10^4 /웰)와 공동 배양하였다. Jurkat 세포만을 함유하는 웰 또한 음성 대조군으로서 포함시켰다. 인간 재조합 마트립타아제(0.2 μ g/mL, R&D, 3946-SEB-010)를 첨가하거나 첨가하지 않은 CTS OpTmizer T 세포 증식 SFM(Gibco)에서 모든 공동 배양을 수행하였다. 37° C에서 밤새 인큐베이션한 후, 발광에 의해 리porter 유전자 활성화를 검출하고, 표적 세포가 첨가되지 않았을 때의 미치로 대조군 신호로 정규화하였다.

[0466] 도 15a-15f에 도시된 바와 같이, MUC16 양성 표적 세포에 대한 노출은 53B6 CAR의 활성화를 유도한 반면, 절단 불가능 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR로는 활성화가 검출되지 않았다. 그러나, 활성화는 내인성(도 15a-15c에서의 "-마트립타아제") 또는 외인성 프로테아제(도 15a-15c에서의 "+마트립타아제")에 노출시 절단가능 링커를 통해 회복될 수 있다. 이는 CD45-게이트가 CAR 활성을 억제하고, 링커가 하나 이상의 프로테아제 부위를 포함할 때 해당 억제가 프로테아제에 민감할 수 있음을 보여준다. 데이터는 클론 1241(2xTPS6), 1466(2xTPS6), 1467(2xTPS6), 1468(2xTPS6), 및 1469(2xTPS6)를 포함하며, 이들 각각은 다양한 길이(45, 35, 30, 25, 20-량체)를 갖는 링커를 이용하지만 이들은 매우 유사한 기능을 가능하게 한다. 하기 작제물은 도 15d-15f에 다음과 같이 사용되었다:

[0467] • 0975(TMB)는 서열번호 16(N-HA-4131scFv-V5-2G4STMB-53B6)을 지칭하며, 서열번호 8의 아미노산 서열을 갖는 링커 GSTMB(45 aa)를 포함함

[0468] • 0976(NC)은 서열번호 17(절단 불가능)을 지칭함

[0469] • 1102(2xTPS3)는 서열번호 24(N-HA-4131-VL-RS-VH-TPS1-53B6)를 지칭하며, 서열번호 9의 아미노산 서열을 갖는 링커 GSTPS1(45 aa)을 포함하고, 링커 TPS 절단을 포함하고, GS 서열에 의해 양 말단 상의 측부에 위치한 서열번호 53의 아미노산 서열을 가짐

[0470] • 1399(TPS4)는 서열번호 137, 즉 요소 V5-GS20-4131scFv-TPS4-53B6을 함유하는 작제물을 지칭하고, 링커 TPS4 45 aa(서열번호 107) 및 GS 서열을 포함함

[0471] • 1401(TPS6)은 서열번호 138, 즉 요소 V5-GS20-4131scFv-TPS6-53B6을 함유하는 작제물을 지칭하고, 서열번호 113의 아미노산 서열을 갖는 링커 TPS6 45 aa를 포함함

[0472] • 1241(2xTPS6)은 서열번호 144, 즉 요소 N-HA-4131scFv-2XTPS6-53B6을 함유하는 작제물을 지칭하고, 서열번호 112의 아미노산 서열을 갖는 링커 TPS6 35 aa 및 GS 서열에 의해 양 말단 상의 측부에 위치한 절단 부위 MTSP(3)(서열번호 95)를 포함하는 제2 링커를 포함함

[0473] • 1466(2xTPS6)은 서열번호 153, 즉 요소 V5-GS20-4131scFv-2XTPS6-35-53B6을 함유하는 작제물을 지칭하고, 링커 TPS6 35 aa의 2개의 카피를 포함하며, 각각의 카피는 서열번호 112의 아미노산 서열을 가짐

[0474] · 1467(2xTPS6)은 서열번호 154, 즉 요소 V5-GS20-4131scFv-2XTPS6-30-53B6을 함유하는 작제물을 지칭하고, 링커 TPS6 35 aa(서열번호 112) 및 링커 TPS6 30 aa(서열번호 111)을 포함함

[0475] · 1468(2xTPS6)은 서열번호 155, 즉 요소 V5-GS20-4131scFv-2XTPS6-25-53B6을 함유하는 작제물을 지칭하고, 링커 TPS6 35 aa(서열번호 112) 및 링커 TPS6 25 aa(서열번호 110)을 포함함

[0476] · 1469(2xTPS6)은 서열번호 156, 즉 요소 V5-GS20-4131scFv-2XTPS6-20-53B6을 함유하는 작제물을 지칭하고, 링커 TPS6 35 aa(서열번호 112) 및 링커 TPS6 20 aa(서열번호 109)을 포함함

[0477] 3.4. CD45-게이트 CAR T 세포의 세포독성

[0478] CD45-게이트 CAR T 세포의 단기 세포독성을 인큐사이트를 사용하여 특성화하였다. 종양 세포 사멸의 동역학 분석을 위해, 핵 GFP를 발현하도록 조작된 표적 세포 MDA-MB-231-MUC16, H292-MUC16 및 OVCAR3 세포를 96-웰 흑색 평평한 바닥 플레이트에서 웰 당 1×10^4 세포의 농도로 도달하였다. 다음 날, T 세포를 해동하고 3:1의 효과기:표적(E:T) 비율로 첨가하였다. 인간 재조합 마트립타아제($0.2 \mu\text{g/mL}$, R&D, 3946-SEB-010)를 첨가하거나 첨가하지 않은 CTS OpTmizer T 세포 증식 SFM(혈청-무함유 배지, Gibco)에서 모든 공동 배양을 수행하였다. 생존 가능한 표적 세포의 수를 인큐사이트 생세포 분석 시스템(Essen BioScience)을 사용하여 60시간에 걸쳐 6시간마다 형광 영상화에 의해 모니터링하였다. 실시간 세포 수를 인큐사이트 S3 소프트웨어(Essen BioScience)에 의해 정량화하고 0시간(제로 시간)의 초기 수로 정규화하였다. 도 16a-16f는 표적 세포 수의 평균 배수 변화 및 표준 편차를 나타낸다. 절단 불가능 GS 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR은 CAR 기능을 효과적으로 억제하였다. 내인성 프로테아제("외인성 마트립타아제를 갖지 않음")의 존재 하에(도 16a-16f의 상부 패널)에 기술된 바와 같이, 다양한 TPS 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR은 비-게이트 53B6 CAR의 활성과 유사한 활성을 나타내는 링커(예를 들어, TPS4)의 일부를 갖는 활성의 스펙트럼을 나타냈다. 외인성 마트립타아제("외인성 마트립타아제를 가짐")의 존재 하에서(도 16a-16f의 하부 패널), TPS 링커를 갖는 모든 CD45-게이트 CAR은 세포독성 활성을 나타냈다. 도 16a-16c는 제1 세트의 링커(TPS3, TPS4, TPS6) + 대조군으로부터의 링커를 사용한 결과를 보여준다; 도 16d-16f는 제1 및 제2 세트의 링커(TPS3, TPS4, TPS6, TPS8-TPS13) + 대조군으로부터의 링커를 사용한 결과를 보여준다.

[0479] 3.5 장기 사멸 검정(도 17a-17b)

[0480] 표적에 대한 반복 노출 시 CD45-게이트 CAR T 세포의 지속적인 사멸을 결정하기 위해, 루시페라아제-발현 OVCAR3 세포를 96-웰 백색 평평한 바닥 플레이트에서 웰 당 1×10^4 세포의 농도로 CTS OpTmizer T 세포 확장 SFM(Gibco)에 도달하였다. 다음 날, T 세포를 해동하고 3:1의 E:T 비율로 첨가하였다. 모든 공동 배양을 인간 재조합 마트립타아제($0.2 \mu\text{g/mL}$, R&D, 3946-SEB-010)를 첨가하거나 첨가하지 않고 수행하였다. 2-3일마다, 각각의 웰로부터의 CAR T 세포를 함유하는 상청액의 절반을 신선하게 플레이팅된 표적 세포(1×10^4 /웰)에 옮기고, 전술한 바와 같이 One-Glo 검정(Promega)을 사용하여 발광에 의해 표적 세포 생존력을 측정하였다. 제시된 데이터는 CD45-게이트 CAR T 세포의 세포독성이며, 이는 절단성 링커를 갖는 이들이 내인성(도 17a) 또는 외인성(도 17b) 프로테아제의 존재 하에 장기 세포독성을 유지하였음을 보여준다.

[0481] 생체 내 분석(도 18a-18c 및 도 19a-19c)

[0482] CD45-게이트 CAR T 세포의 생체 내 항종양 효능을 유방암 이종이식 모델에서 평가하였다(도 18a는 실험의 개략도를 도시함). 7 내지 8주령 NSG 마우스(Jackson Laboratory)에 $200 \mu\text{l}$ 의 MDA-MB-231-MUC16 세포(5×10^6 개의 세포가 마트리겔과 1:1의 비율로 혼합됨)를 피하(SC) 주사하였다. 17일차에 평균 종양 크기가 290 mm^3 에 도달할 때 마우스를 6개의 군($n=7-8$)으로 무작위 배정하였다. 각 동물에게 꼬리 정맥 주사를 통해 CAR+ 세포를 5백만 마리 투여하였다. 비-형질전환 T 세포로 정규화함으로써 총 T 세포 수는 모든 군에 걸쳐 일정하게 유지되었다. 종양을 주 2회 측정하고, 종양 부피를 길이(mm) x 폭(mm) x 높이(mm)/2로서 계산하였다. 관찰된 차이에 대한 통계적 분석을 일방향 ANOVA에 이어서 다중 비교를 위한 Dunnett 검정에 의해 수행하였다.

[0483] 도 18b에 도시된 바와 같이, 항종양 CAR 활성은 MDA-MB-231 모델에서 절단 불가능한 GS 링커만을 포함하는 CD45-게이트 CAR에서는 활성화될 수 없다. 대조적으로, 항종양 CAR 활성은 절단가능한 링커(예를 들어, TPS4)를 갖는 CD45-게이트 CAR에서는 활성화될 수 있다. CD45-게이트 CAR $\alpha\text{CD45-TPS4-53B6}$ 으로 치료한 마우스에서 종양 성장을 감소시켰다.

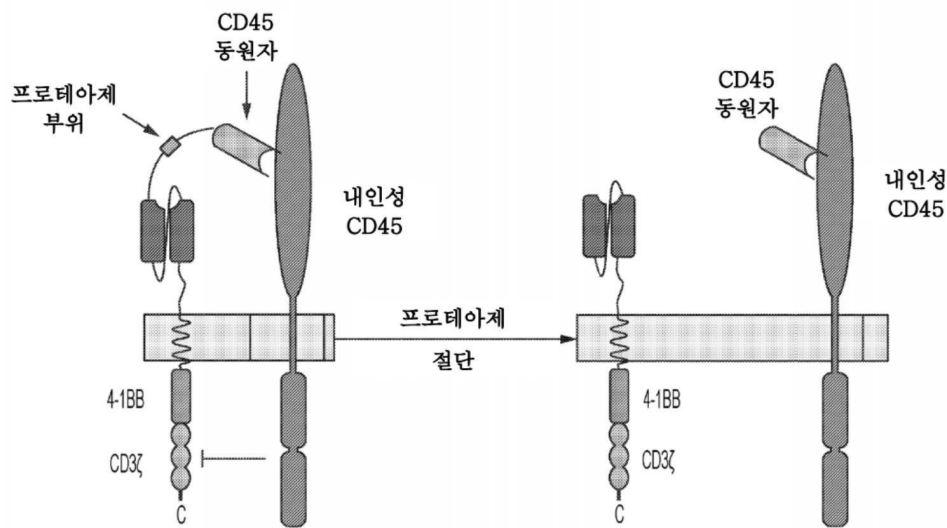
- [0484] CD45-게이트 CAR T 세포를 사용한 치료는 마우스의 체중에 영향을 미치지 않았다(도 18c).
- [0485] CD45-게이트 CAR T 세포의 생체 내 항종양 효능을 비소세포 폐암 이종이식 모델에서도 평가하였다(도 19a는 실험의 개략도를 나타냄). NSG 마우스(Jackson Laboratory)에게 200 μ l의 NCI-H292-MUC16 세포를 피하(SC) 주사하였다(1:1 비율로 마트리겔과 혼합된 6×10^6 세포). 14일차에 평균 종양 크기가 150 mm³에 도달할 때 마우스를 6개의 군(n=6-7)으로 무작위 배정하였다. 그런 다음, CAR T 세포를 해동하고 꼬리 정맥 주사를 통해 즉시(동물당 5×10^6 CAR+ 세포) 주입하였다. 비-형질전환 T 세포로 정규화함으로써 총 T 세포 수는 모든 군에 걸쳐 일정하게 유지되었다. 종양을 주 2회 측정하고, 종양 부피를 길이(mm) x 폭(mm) x 높이(mm)/2로서 계산하였다. 관찰된 차이에 대한 통계적 분석을 일방향 ANOVA에 이어서 다중 비교를 위한 Dunnett 검정에 의해 수행하였다. 특정 메커니즘으로 제한하고자 함이 없이, 결과는 이러한 생체 내 종양 모델에서, 종양 부위에서의 다양한 수준의 프로테아제 활성을 반영할 가능성이 있다.
- [0486] 도 19b에 도시된 바와 같이, 절단 불가능 GS 링커를 갖는 CD45-게이트 CAR은 H292 모델에서 임의의 CAR 항종양 활성이 결여되어 있다. 대조적으로, 절단가능 링커(TPS4)를 갖는 CD45-게이트 CAR은 항종양 활성을 나타냈다.
- [0487] CD45-게이트 CAR T 세포를 사용한 치료는 마우스의 체중에 영향을 미치지 않았으며(도 19c), 이는 CD45-게이트 CAR T 세포가 생체 내에서 일반 독성을 초래하지 않았음을 나타낸다.
- [0488] **참고 문헌**
- [0489] 1. Ledbetter JA, Tonks NK, Fischer EH, Clark EA. CD45 regulates signal transduction and lymphocyte activation by specific association with receptor molecules on T or B cells. *Proc Natl Acad Sci U S A*. 1988. doi:10.1073/pnas.85.22.8628
- [0490] 2. McNeill L, Salmond RJ, Cooper JC, et al. The Differential Regulation of Lck Kinase Phosphorylation Sites by CD45 Is Critical for T Cell Receptor Signaling Responses. *Immunity*. 2007. doi:10.1016/j.immuni.2007.07.015
- [0491] 3. Felberg J, Johnson P. Characterization of Recombinant CD45 Cytoplasmic Domain Proteins. *J Biol Chem*. 1998. doi:10.1074/jbc.273.28.17839
- [0492] 4. Davis SJ, van der Merwe PA. The kinetic-segregation model: TCR triggering and beyond. *Nat Immunol*. 2006 doi:10.1038/ni1369
- [0493] 5. Chang VT, Fernandes RA, Ganzinger KA, et al. Initiation of T cell signaling by CD45 segregation at "close contacts." *Nat Immunol*. 2016 doi:10.1038/ni.3392
- [0494] 6. Razvag Y, Neve-Oz Y, Sajman J, Reches M, Sherman E. Nanoscale kinetic segregation of TCR and CD45 in engaged microvilli facilitates early T cell activation. *Nat Commun*. 2018 doi:10.1038/s41467-018-03127-w
- [0495] 7. Thiel N, Zischke J, Elbasani E, Kay-Fedorov P, Messerle M. Viral interference with functions of the cellular receptor tyrosine phosphatase CD45. *Viruses*. 2015 doi:10.3390/v7031540
- [0496] 8. Payne KK, Mine JA, Biswas S, et al. BTN3A1 governs antitumor responses by coordinating ab and gd T cells. *Science* (80-). 2020 doi:10.1126/science.aay2767
- [0497] 9. Bakalar MH, Joffe AM, Schmid EM, Son S, Podolski M, Fletcher DA. Size-Dependent Segregation Controls Macrophage Phagocytosis of Antibody-Opsonized Targets. *Cell*. 2018 doi:10.1016/j.cell.2018.05.059
- [0498] 10. Weidle UH, Tiefenthaler G, Georges G. Proteases as activators for cytotoxic prodrugs in antitumor therapy. *Cancer Genomics and Proteomics*. 2014
- [0499] 11. Gialeli C, Theocharis AD, Karamanos NK. Roles of matrix metalloproteinases in cancer progression and their pharmacological targeting. *FEBS J*. 2011 doi:10.1111/j.1742-4658.2010.07919.x
- [0500] 12 Geiger M, Stubenrauch KG, Sam J, et al. Protease-activation using anti-idiotypic masks enables tumor specificity of a folate receptor 1-T cell bispecific antibody. *Nat Commun*. 2020

doi:10.1038/s41467-020-16838-w

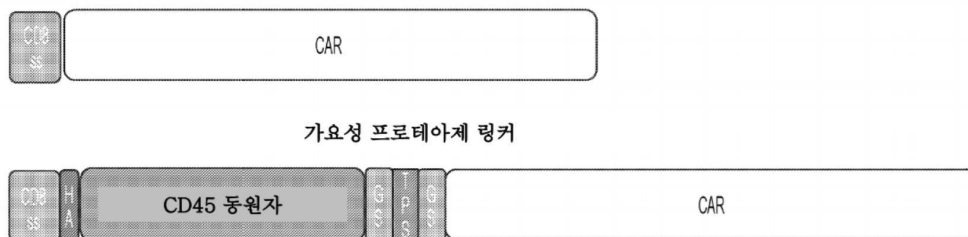
- [0501] 13 Desnoyers LR, Vasiljeva O, Richardson JH, et al. Tumor-specific activation of an EGFR-targeting probody enhances therapeutic index. Sci Transl Med. 2013 doi:10.1126/scitranslmed.3006682
- [0502] 14. Sommer C, Cheng HY, Nguyen D, et al. Allogeneic FLT3 CAR T Cells with an Off-Switch Exhibit Potent Activity against AML and Can Be Depleted to Expedite Bone Marrow Recovery. Mol Ther. 2020 doi:10.1016/j.ymthe.2020.06.022
- [0503] 15. Sommer C, Boldajipour B, Kuo TC, et al. Preclinical Evaluation of Allogeneic CAR T Cells Targeting BCMA for the Treatment of Multiple Myeloma. Mol Ther. 2019 doi:10.1016/j.ymthe.2019.04.001

도면

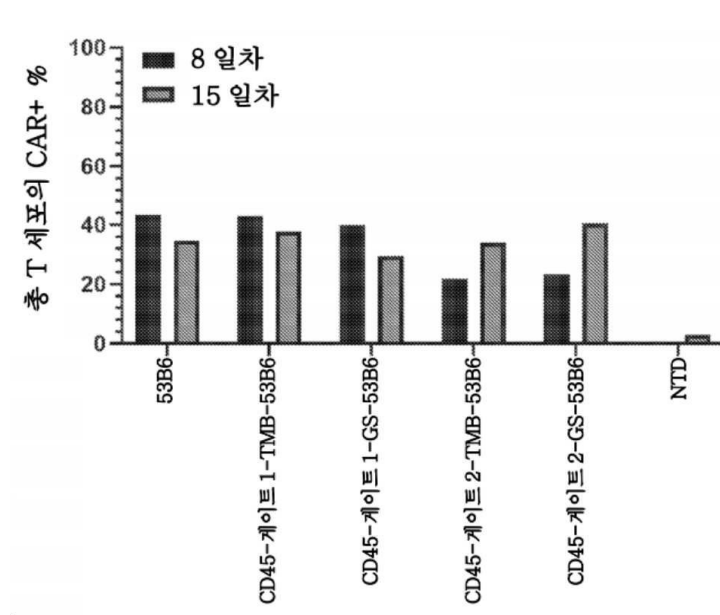
도면1a



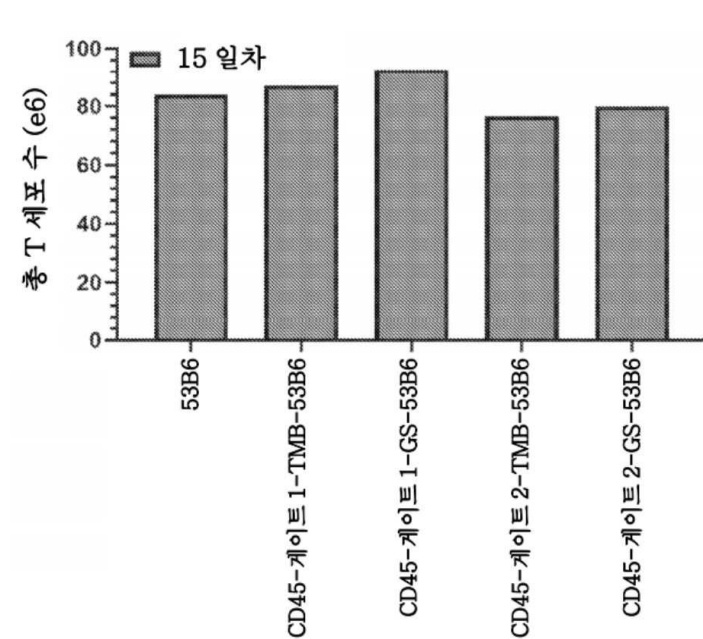
도면1b



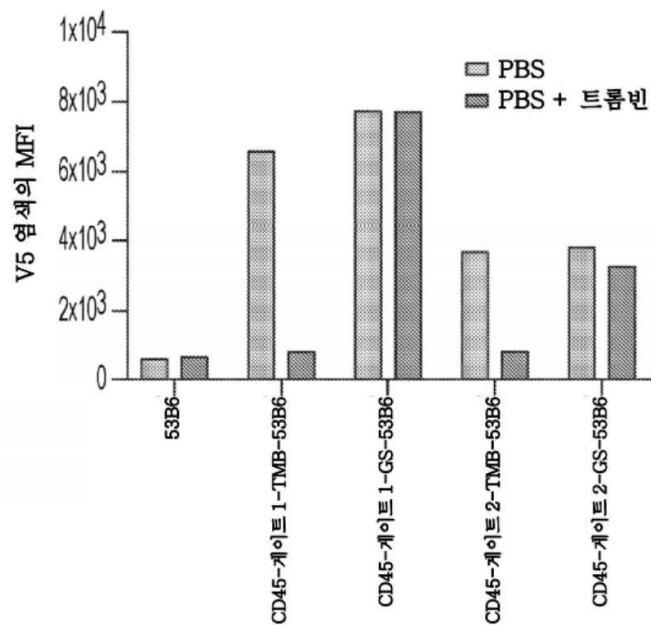
도면2a



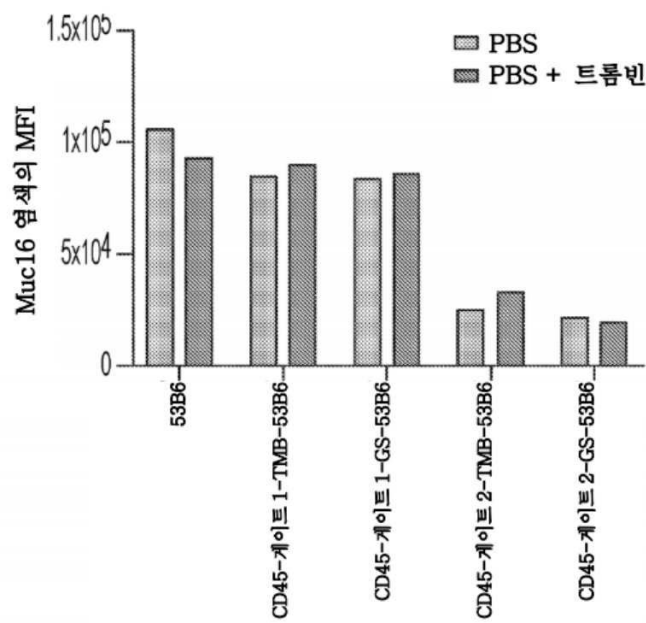
도면2b



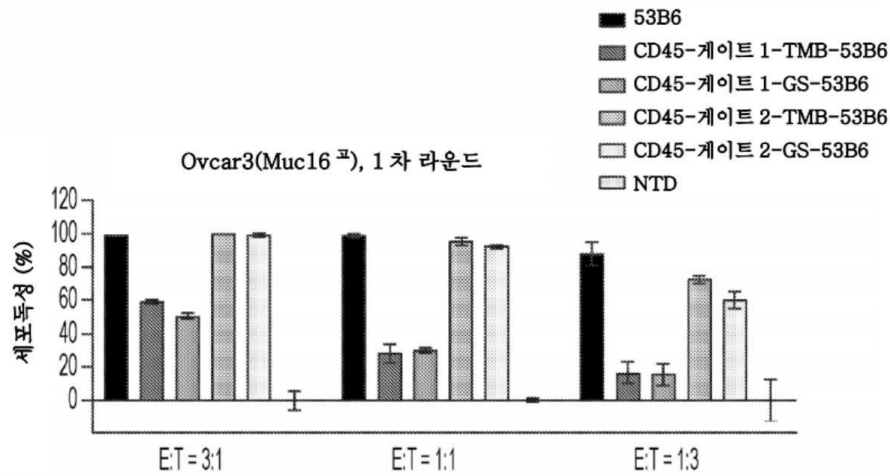
도면3a



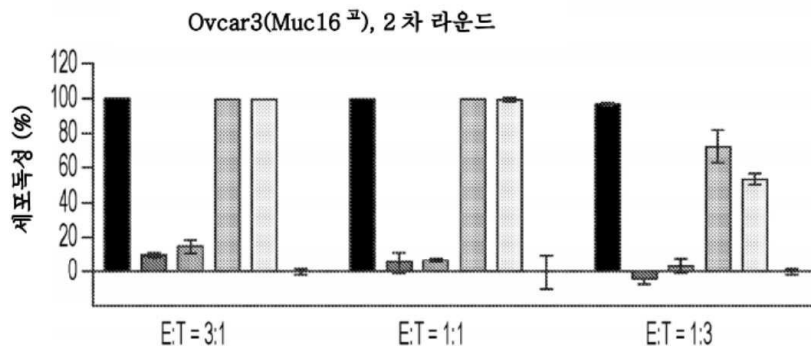
도면3b



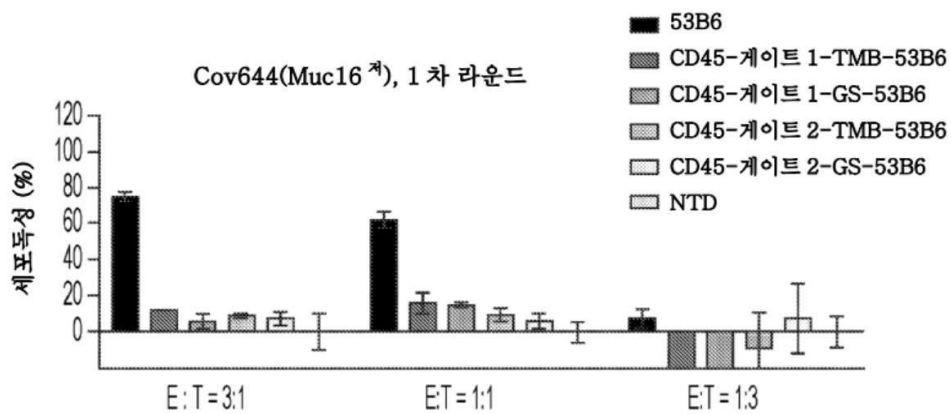
도면4a



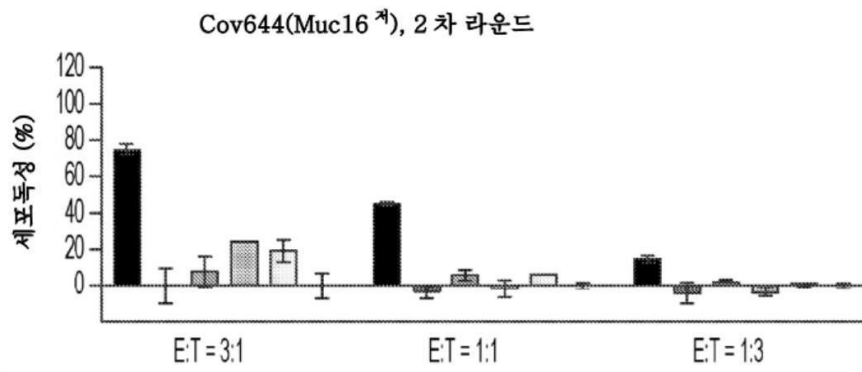
도면4b



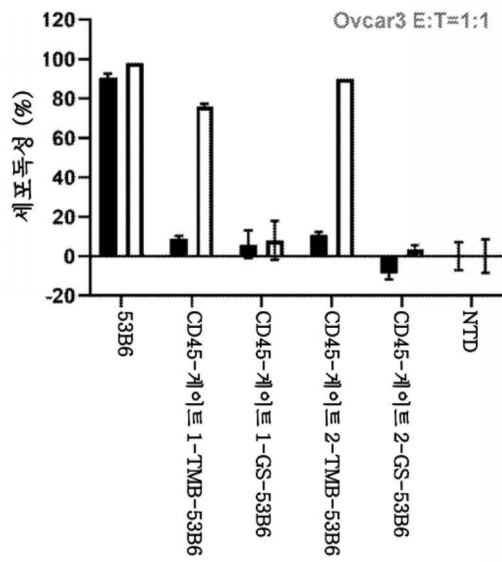
도면5a



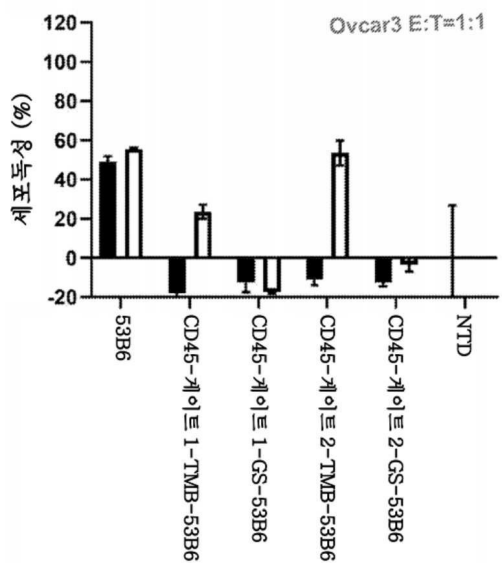
도면5b



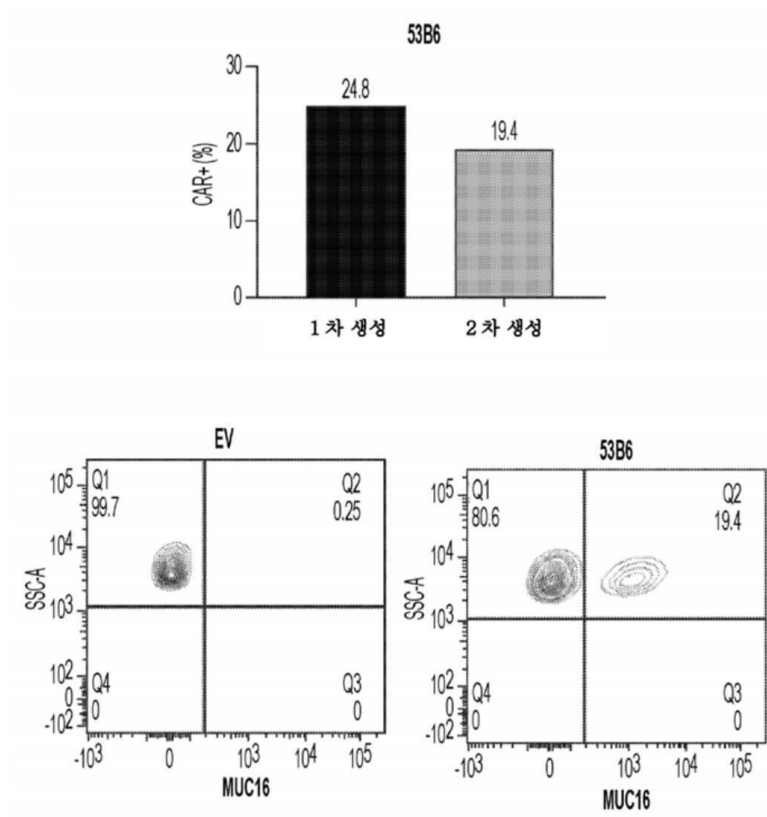
도면6a



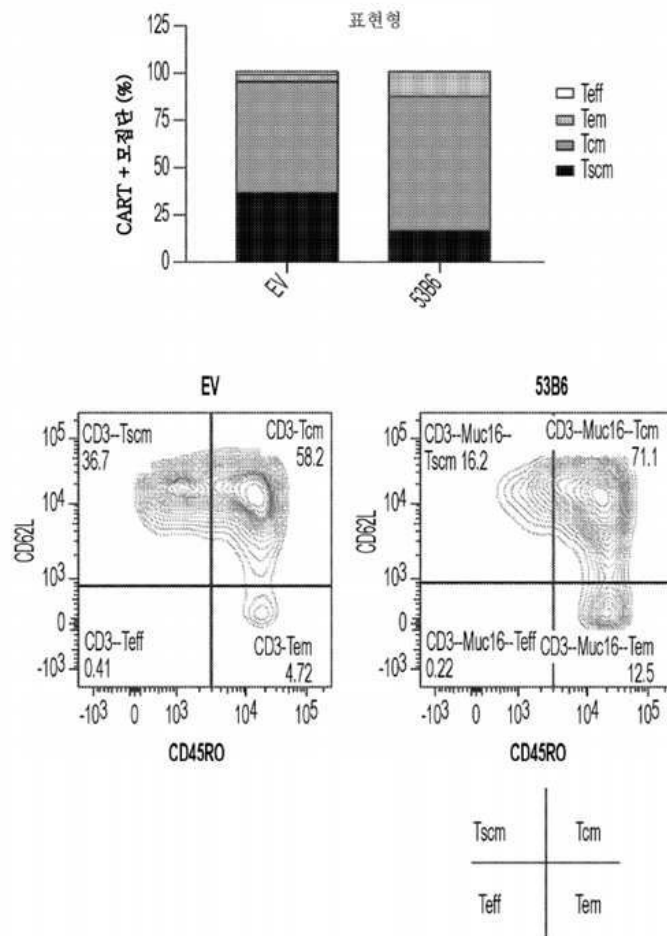
도면6b



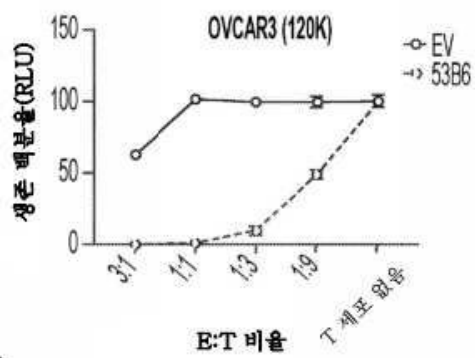
도면7a



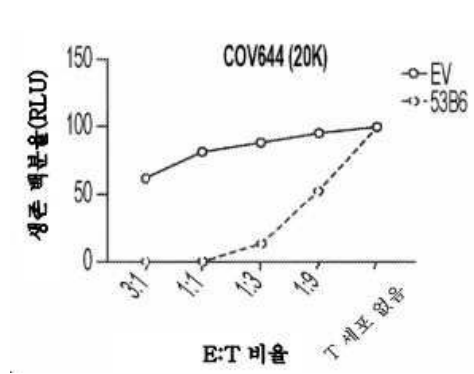
도면7b



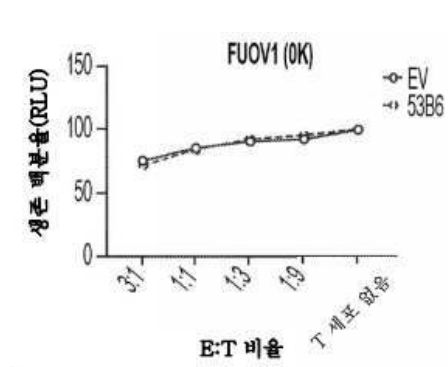
도면8a



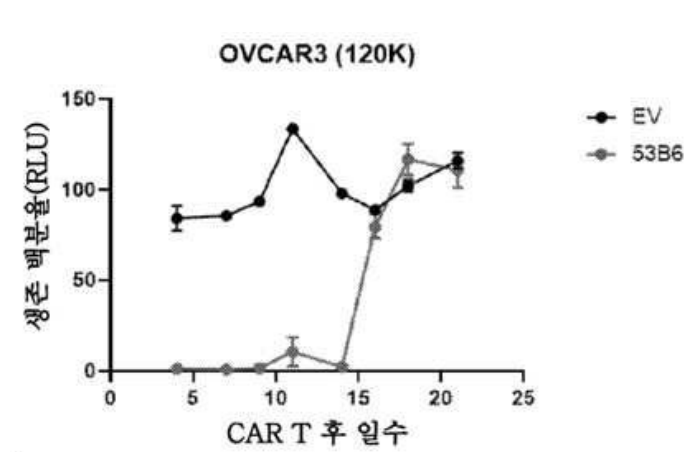
도면8b



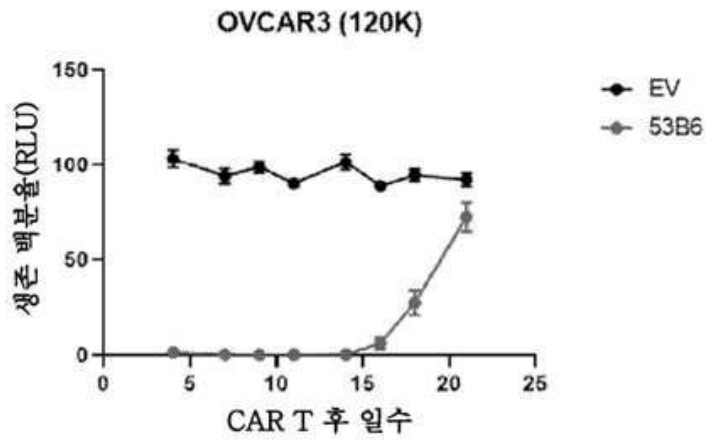
도면8c



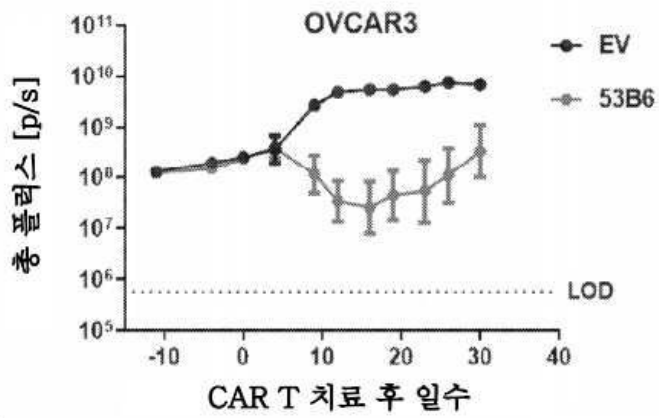
도면9a



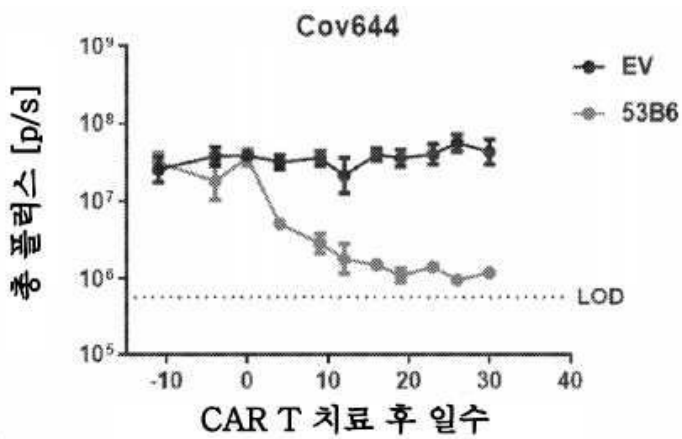
도면9b



도면10a



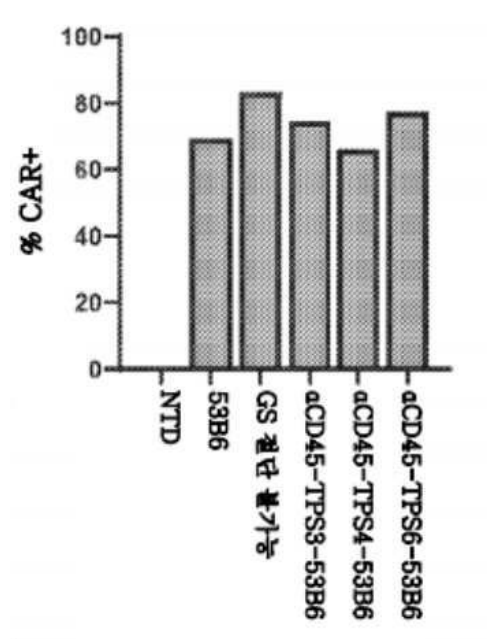
도면10b



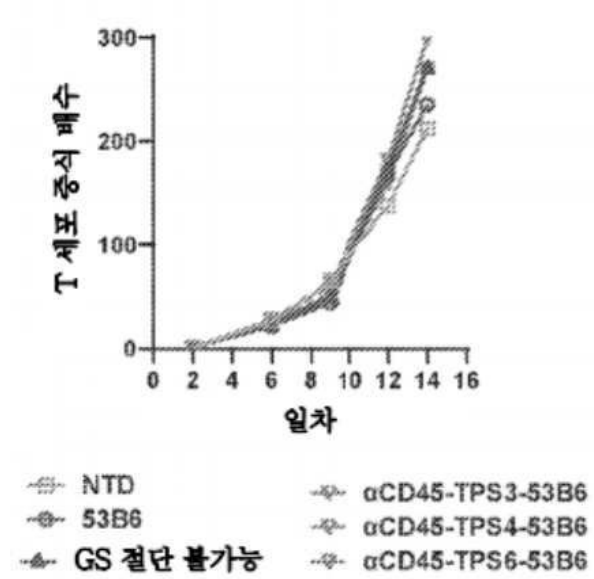
도면11

설명	마트릴타아 제 결단 부위	MMP 결단 부위	uPA 결단 부위	항커 결단 부위	계략도
53B6 네이키드 CAR				없음	
결단 불가능 GS				30aa	
결단 불가능 V5				45aa	
2xTPS3	✓	✓	✓	45aa	
TPS4	✓	✓		45aa	
TPS6	✓			45aa	
2xTPS6	✓			45aa	
2xTPS6	✓			40aa	
2xTPS6	✓			35aa	
2xTPS6	✓			30aa	
2xTPS6	✓			25aa	

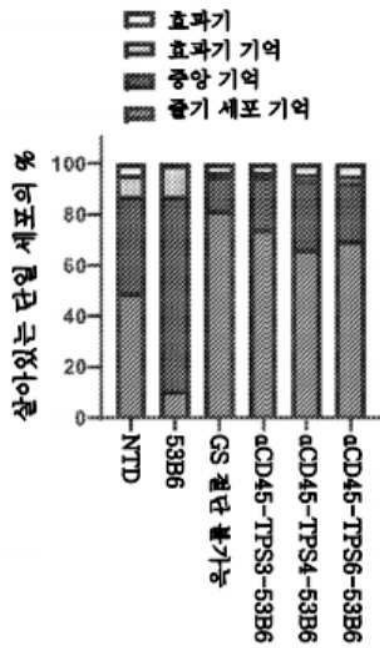
도면12a



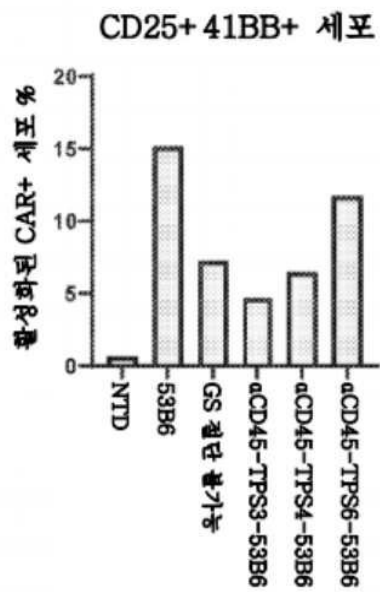
도면12b



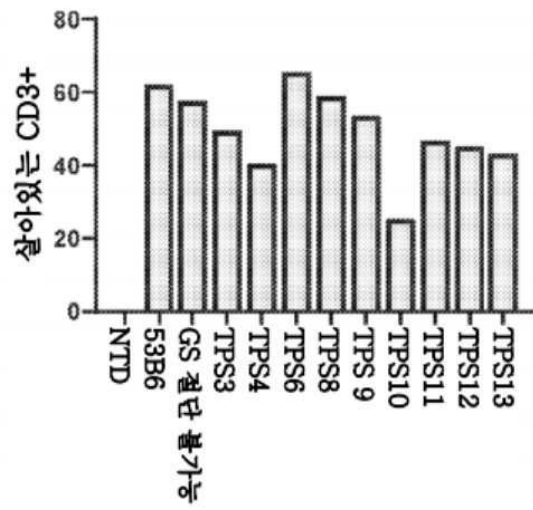
도면12c



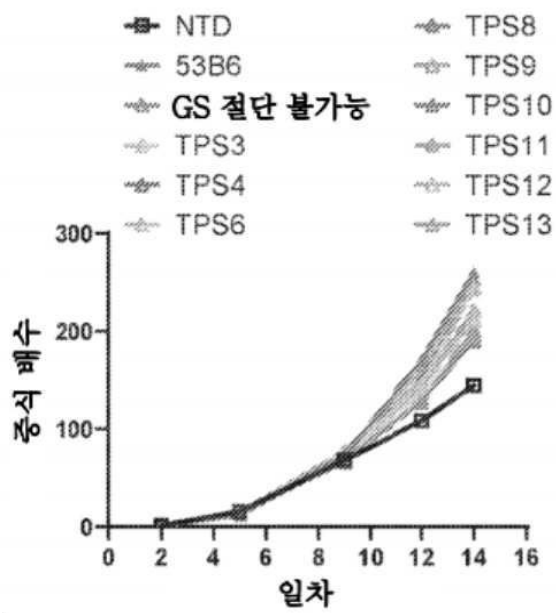
도면12d



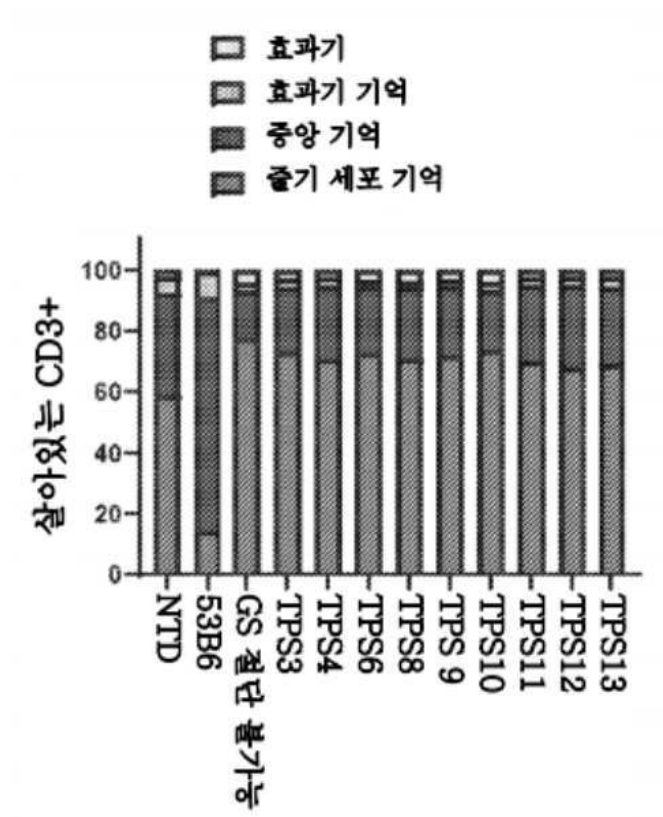
도면13a



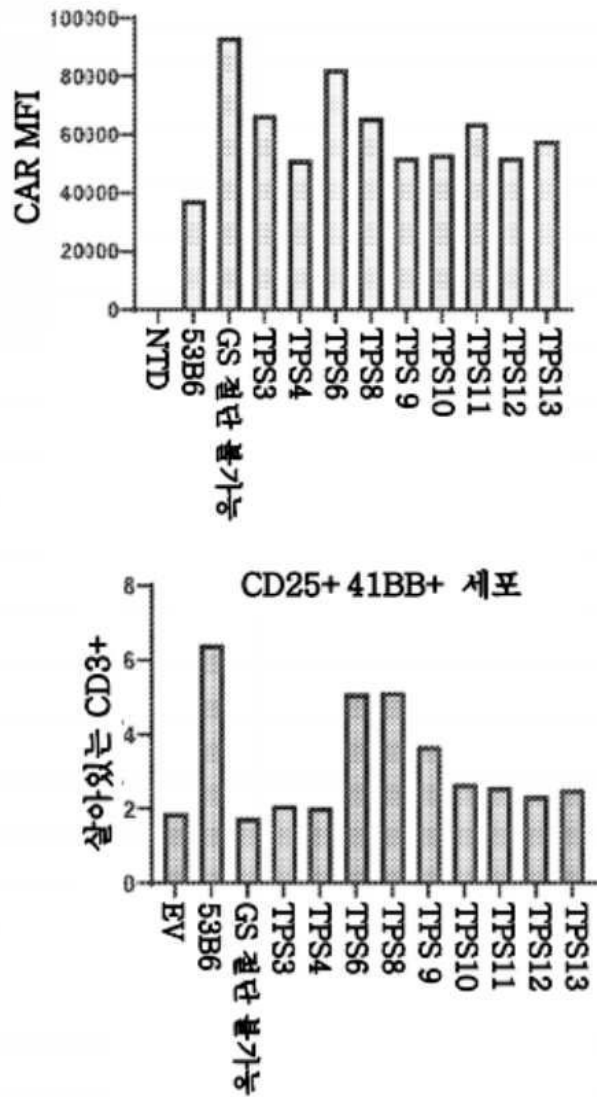
도면13b



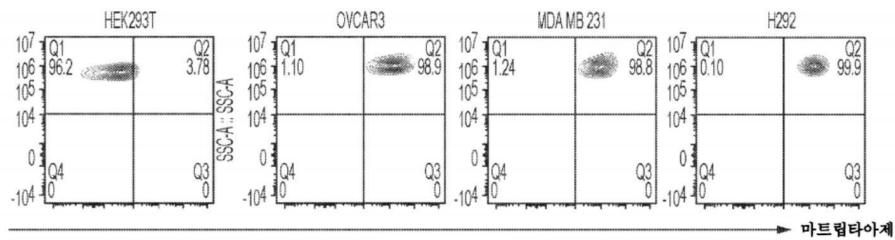
도면13c



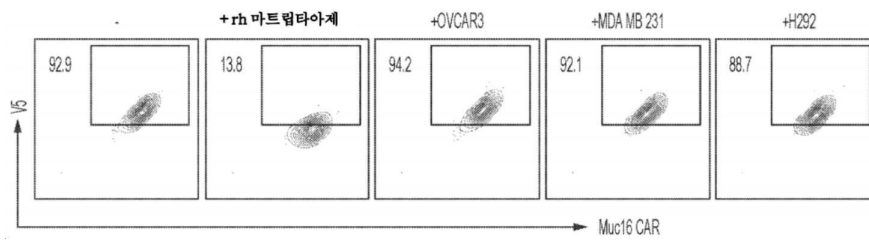
도면13d



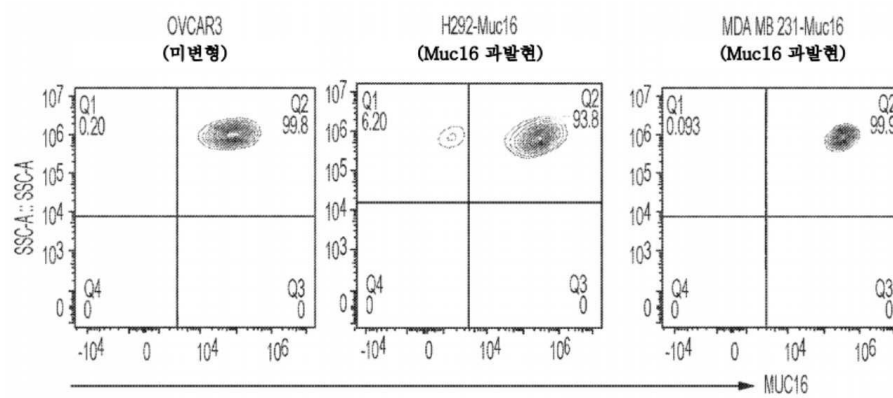
도면14a



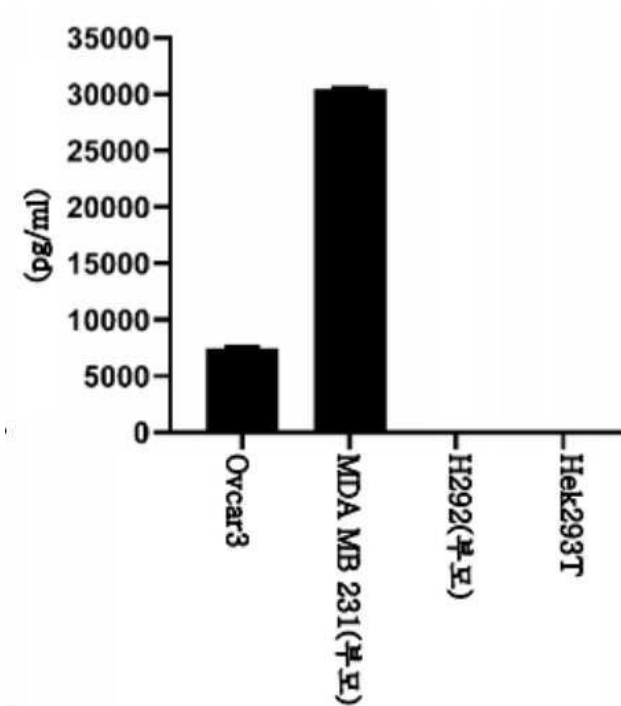
도면14b



도면14c



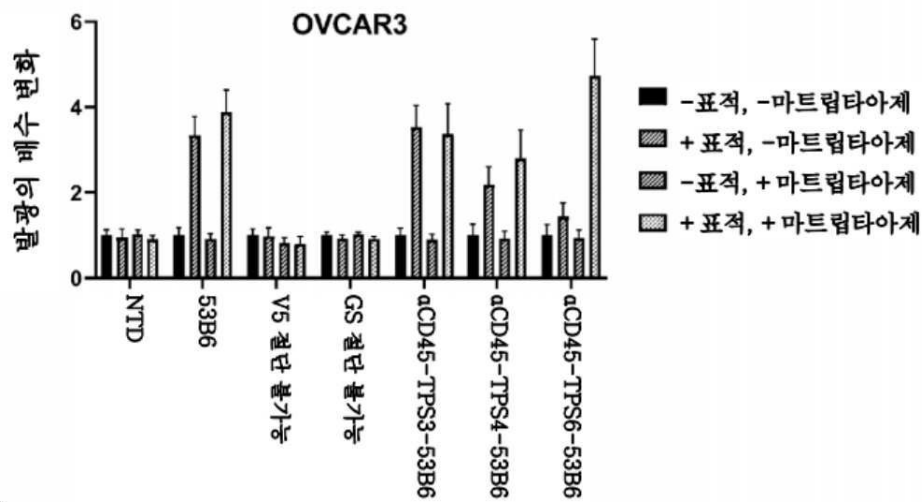
도면14e



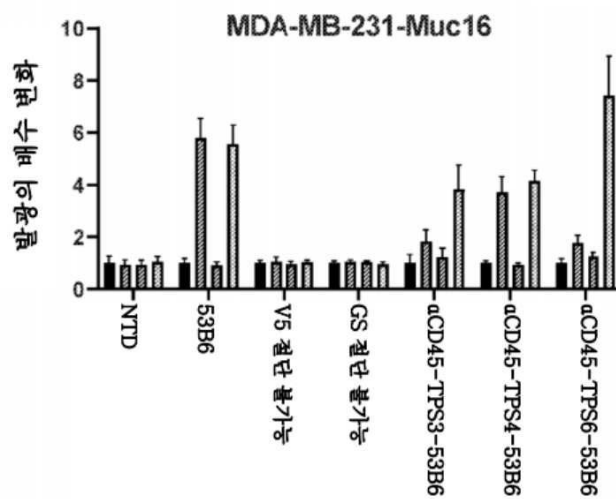
도면14f

	표적 발현	시험관 내 프로테아제 검출		
		마트립타아제 (막 결합)	uPA	MMP-9
OVCAR3	내인성(122K)	+ / ++	+	-
MDA-MB-231-Muc16	과발현됨	++	+++	-
H292-Muc16	과발현됨	++	-	-

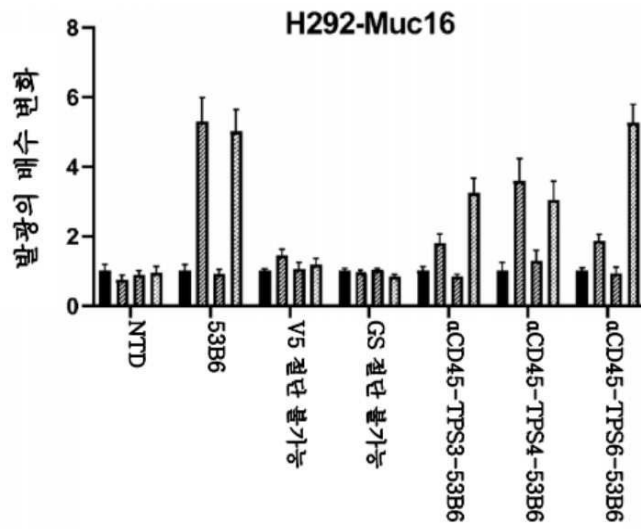
도면15a



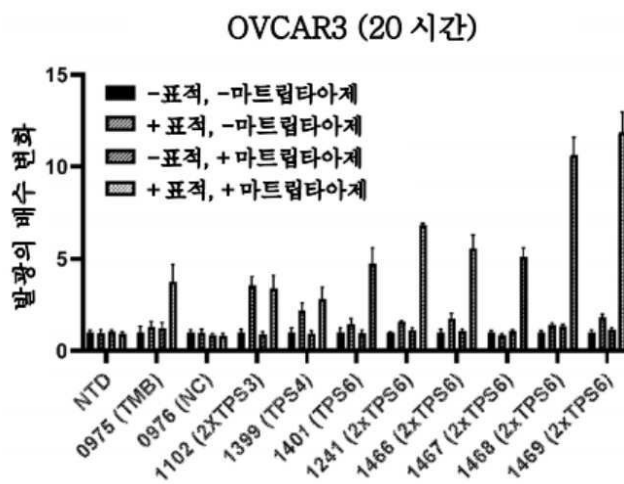
도면15b



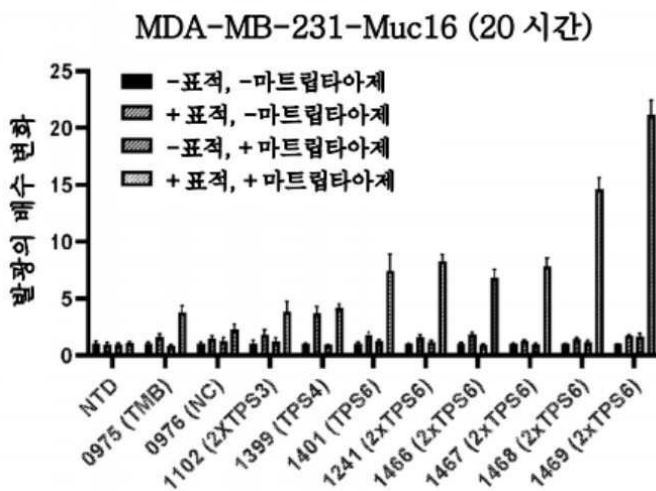
도면15c



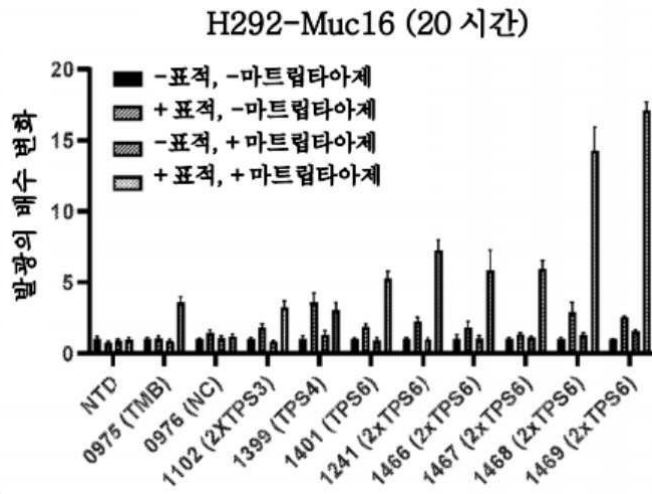
도면15d



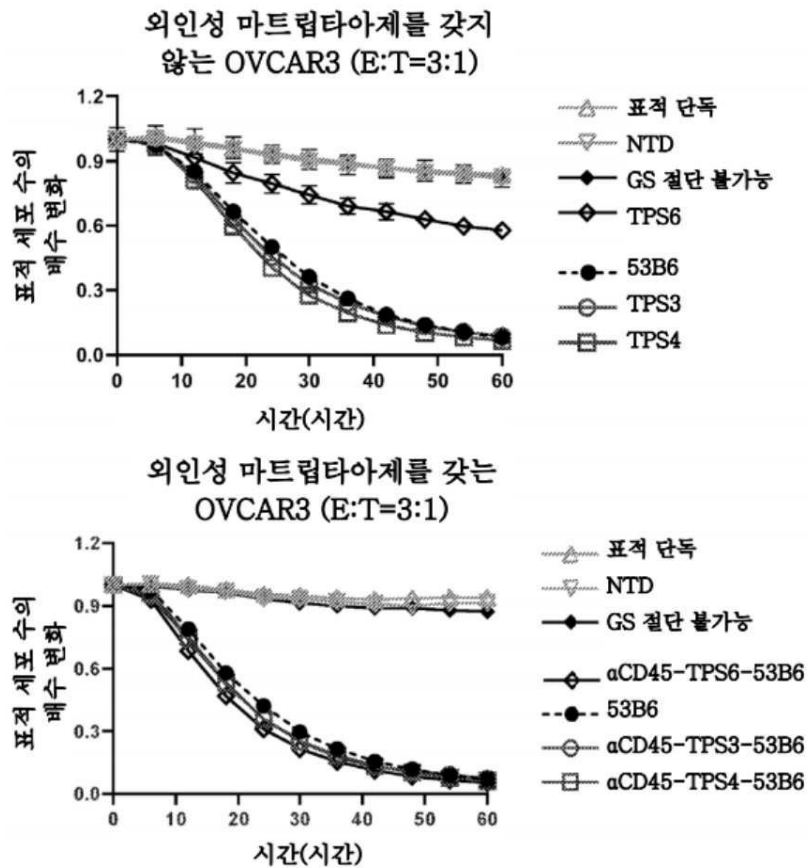
도면15e



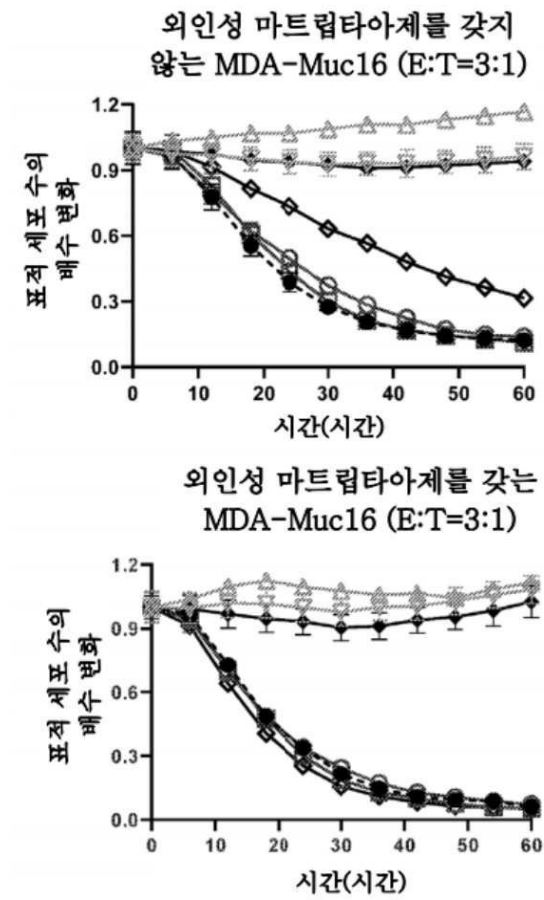
도면15f



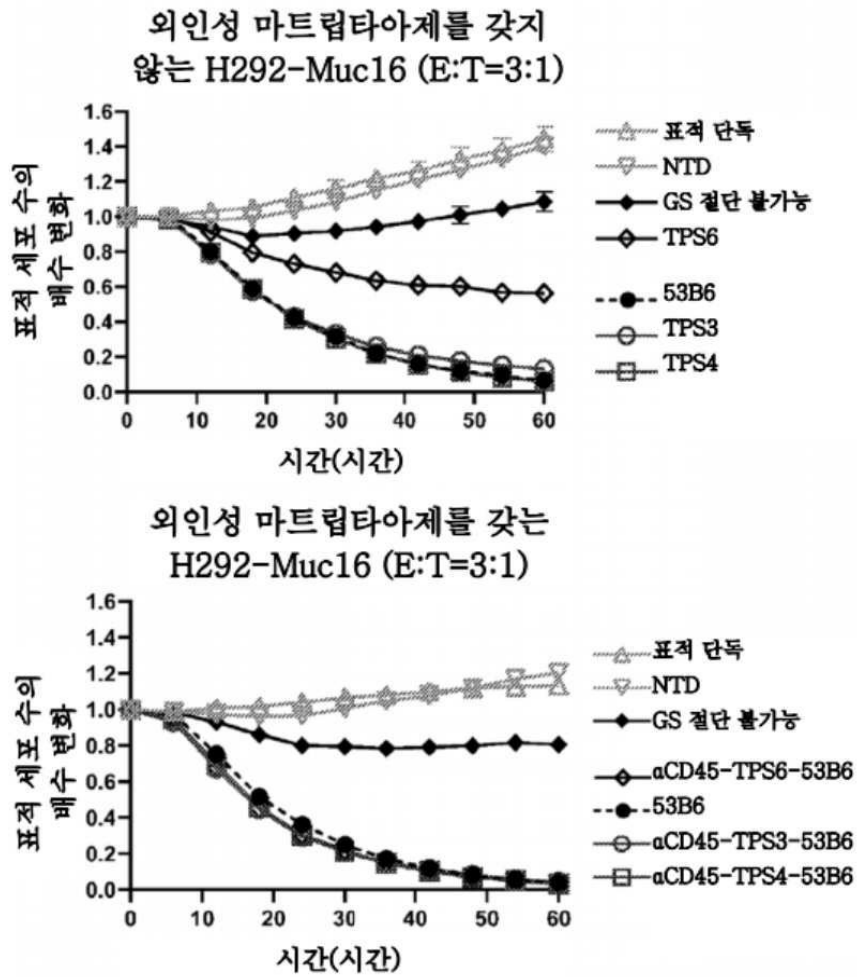
도면16a



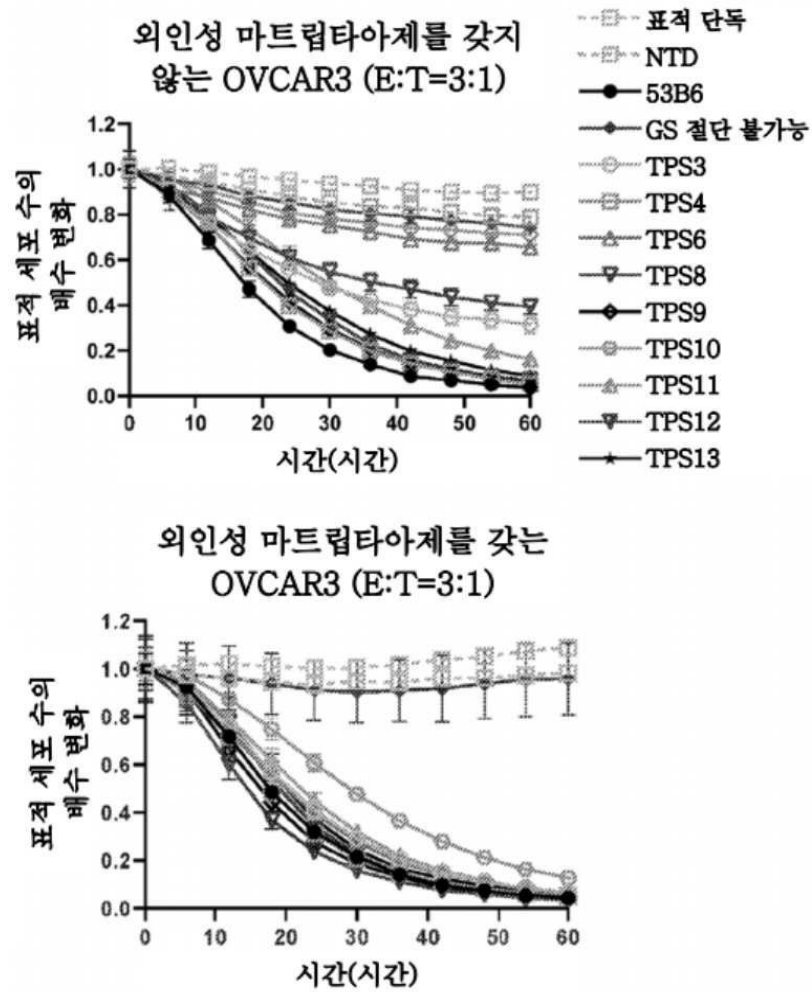
도면16b



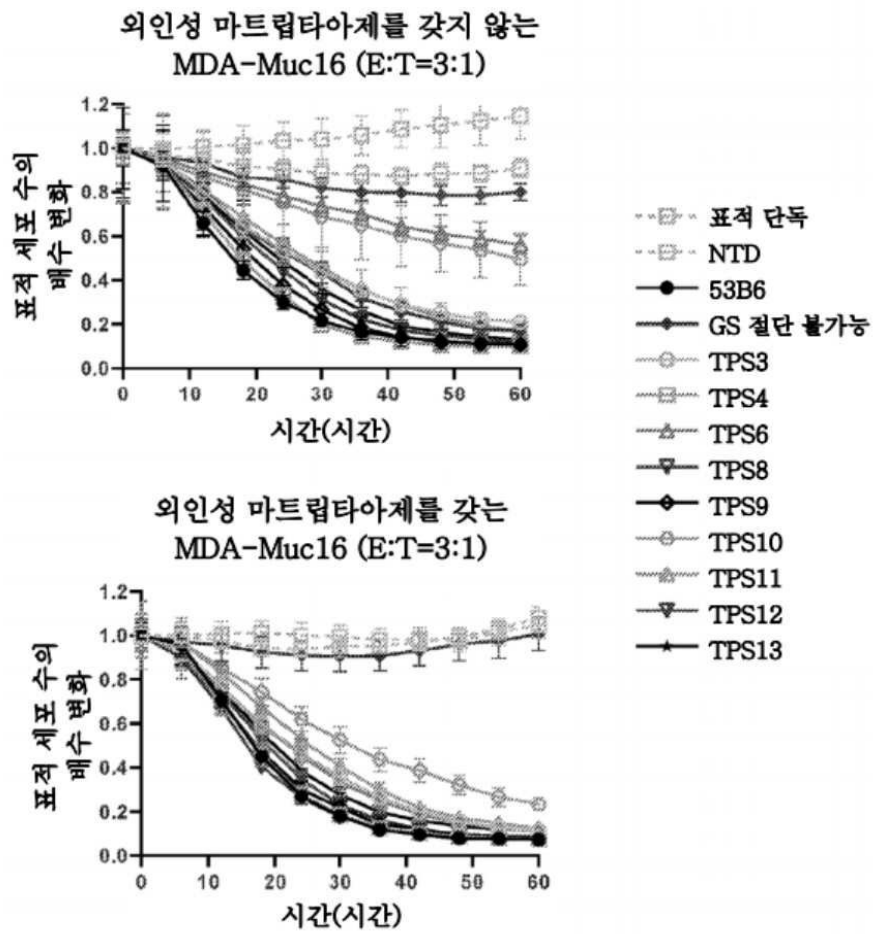
도면16c



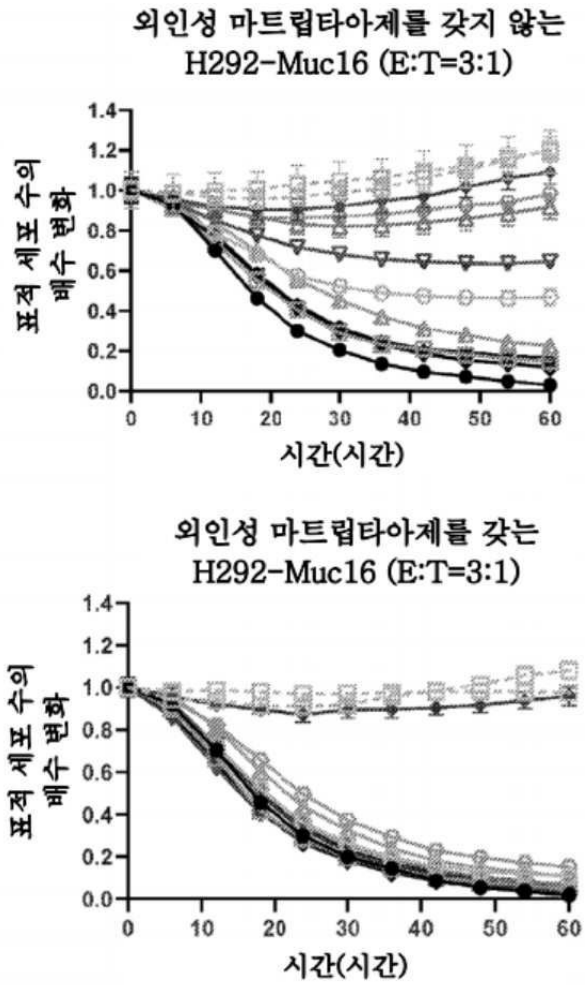
도면16d



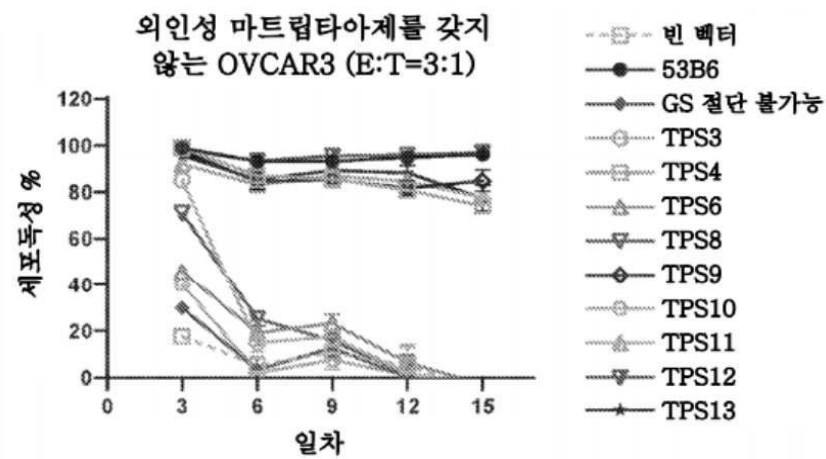
도면16e



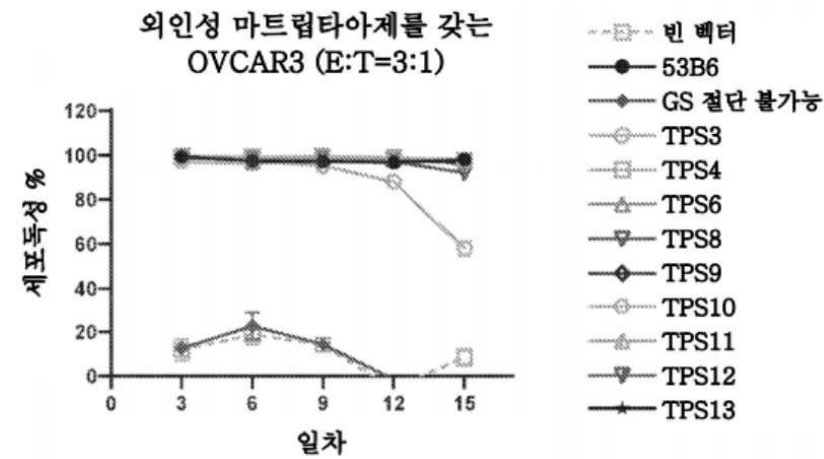
도면16f



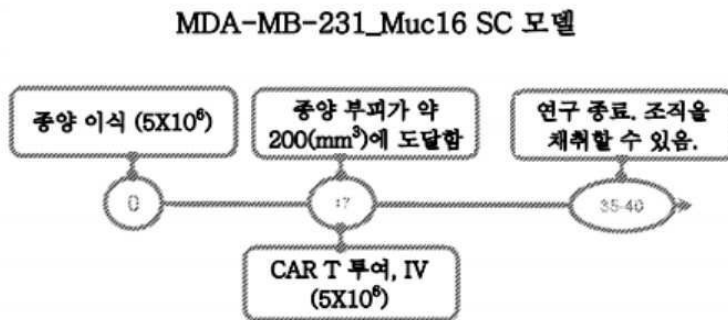
도면17a



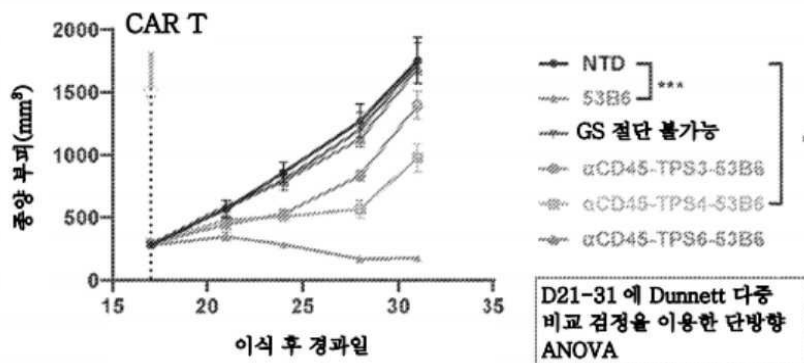
도면17b



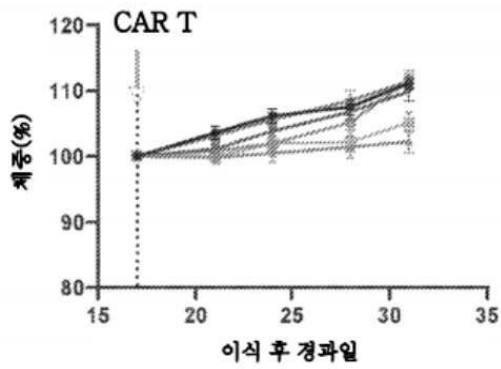
도면18a



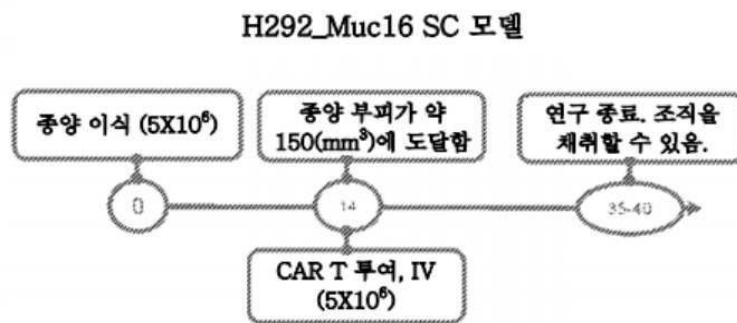
도면18b



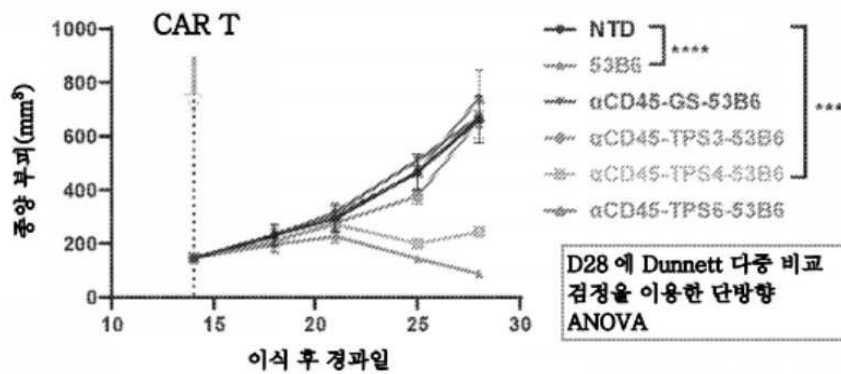
도면18c



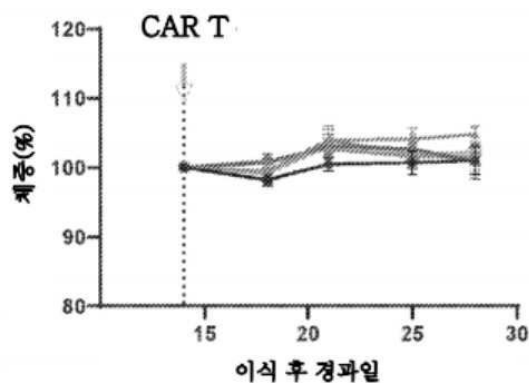
도면19a



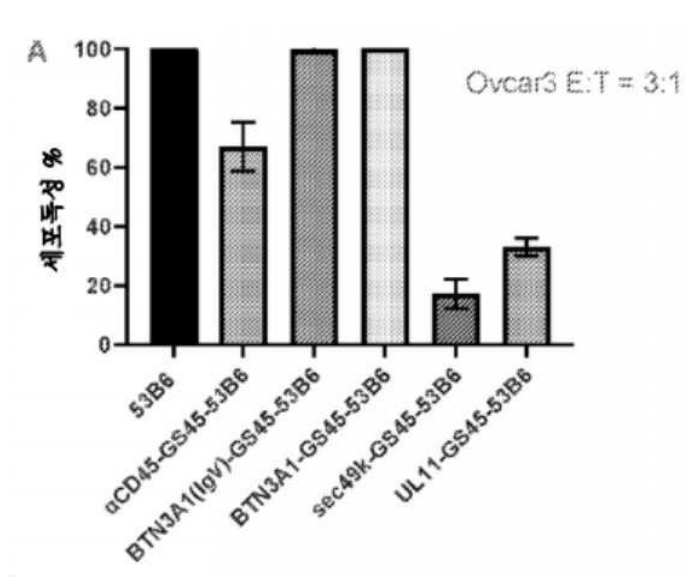
도면19b



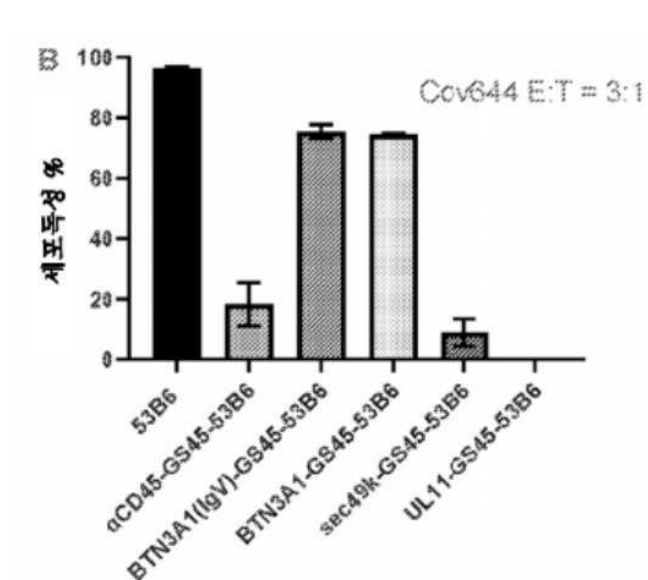
도면19c



도면20a



도면20b



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> ALLOGENE THERAPEUTICS, INC.

PFIZER INC.

<120> PROTEASE-ACTIVATING CD45-GATE CAR

<130> AT-043/03W0

<150> 63/289,984

<151> 2021-12-15

<150> 63/128,667

<151> 2020-12-21

<160> 187

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 1

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro

20

<210> 2

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 2

Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5 10

<210> 3

<211> 248

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 3

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly

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

65 70 75 80
Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr
85 90 95
Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly
100 105 110
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
115 120 125
Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly

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

195 200 205
Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
210 215 220
Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro
225 230 235 240
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 4

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 4

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly

1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Met Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys

65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Asp Ser Gly Ser

85 90 95

Asn Val Phe Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Glu Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Leu Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ala Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

165 170 175

Leu Glu Trp Ile Ala Cys Thr Tyr Ala Gly Arg Ser Gly Ser Thr Tyr

180 185 190

Tyr Ala Asn Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Pro Lys Thr Ser Ser

195 200 205

Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Ser Gly Ala Asp Thr Ala

210 215 220

Ser Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Asn Ala Gly Val Ala Val Gly Ala Leu

225 230 235 240

Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250

<210> 5

<211> 264

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 5

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly

1 5 10 15

Gly Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys

65 70 75 80

Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr

85 90 95

Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly

100 105 110

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Ser Pro
115 120 125

Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly
145 150 155 160

Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser
165 170 175

Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
180 185 190

Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser
195 200 205

Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val
210 215 220

Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe
225 230 235 240

Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro
245 250 255

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
260

<210> 6

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 6

Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly
1 5 10 15

Gly Thr Val Thr Ile Met Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp
20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45
 Tyr Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly
 50 55 60
 Ser Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys
 65 70 75 80
 Ala Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Asp Ser Gly Ser
 85 90 95
 Asn Val Phe Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Glu Gly
 100 105 110
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp
 115 120 125
 Asn His Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 130 135 140
 Gly Gly Gly Ser Leu Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys
 145 150 155 160
 Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe
 165 170 175
 Ser Ala Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
 180 185 190
 Leu Glu Trp Ile Ala Cys Thr Tyr Ala Gly Arg Ser Gly Ser Thr Tyr
 195 200 205
 Tyr Ala Asn Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Pro Lys Thr Ser Ser
 210 215 220
 Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Ser Gly Ala Asp Thr Ala
 225 230 235 240
 Ser Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Asn Ala Gly Val Ala Val Gly Ala Leu
 245 250 255
 Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 260 265
 <210> 7
 <211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 7

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser

1 5 10 15

Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Gly Gly Gly

20 25 30

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 8

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 8

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser

1 5 10 15

Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Leu Val Pro

20 25 30

Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 9

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 9

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Leu

1 5 10 15

Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 10

<211> 55

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 10

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Ser Pro Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Thr Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Ser Pro Leu Gly Leu Ala

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

50 55

<210> 11

<211> 469

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 11

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

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

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

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

 Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr
 180 185 190
 Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 195 200 205
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 225 230 235 240

 Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
 245 250 255

Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
260 265 270

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
275 280 285

Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
290 295 300

Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
305 310 315 320

Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
325 330 335

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
340 345 350

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

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
370 375 380

Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
385 390 395 400

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
405 410 415

Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
420 425 430

Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
435 440 445

Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
450 455 460

Ala Leu Pro Pro Arg
465

<210> 12

<211> 363

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 12

Gly Phe His Thr Ile Asn Ala Thr Trp Trp Ala Asn Ile Thr Leu Val

1 5 10 15
Gly Pro Pro Asp Thr Pro Val Thr Trp Tyr Asp Thr Gln Gly Leu Trp

20 25 30
Phe Cys Asn Gly Ser Arg Val Lys Asn Pro Gln Ile Arg His Thr Cys

35 40 45
Asn Asp Gln Asn Leu Thr Leu Ile His Val Asn Lys Thr Tyr Glu Arg

50 55 60
Thr Tyr Met Gly Tyr Asn Arg Gln Gly Thr Lys Lys Glu Asp Tyr Lys

65 70 75 80
Val Val Val Ile Pro Pro Pro Pro Ala Thr Val Lys Pro Gln Pro Glu

85 90 95
Pro Glu Tyr Val Phe Val Tyr Met Gly Glu Asn Lys Thr Leu Glu Gly

100 105 110
Pro Pro Gly Thr Pro Val Thr Trp Phe Asn Gln Asp Gly Lys Lys Phe

115 120 125
Cys Glu Gly Glu Lys Val Leu His Pro Glu Phe Asn His Thr Cys Asp

130 135 140
Lys Gln Asn Leu Ile Leu Leu Phe Val Asn Phe Thr His Asp Gly Ala

145 150 155 160
Tyr Leu Gly Tyr Asn His Gln Gly Thr Gln Arg Thr His Tyr Glu Val

165 170 175
Thr Val Leu Asp Leu Phe Pro Asp Ser Gly Gln Met Lys Ile Glu Asn

180 185 190
His Ser Glu Glu Thr Glu Gln Lys Asn Asp Glu His His Asn Trp Gln

195 200 205
Lys Gln Gly Gly Gln Lys Gln Gly Gln Lys Thr Asn Gln Thr Lys

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

325 330 335
Thr Arg Gln Thr Thr Pro Asp Gln Glu His Lys Phe Glu Leu Gln Phe
340 345 350
Glu Thr Asn Gly Asn Tyr Asp Ser Lys Ile Pro
355 360

<210> 13

<211> 200

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 13

His Asp Ala Cys Ile Pro Val Val Gly Lys Ile Gly Thr Asn Val Thr

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

35 40 45
 Thr Glu Tyr Lys Lys Pro Asp Ile Ile Phe Lys Cys Leu Ser Asn Asn
 50 55 60
 Ser Leu Leu Leu Ile Asn Val Thr Val Asn Tyr Thr Asn Thr Tyr Arg

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

 130 135 140
 Thr Thr Ala Ala Lys Lys Thr Thr Ile Ser Thr Thr His His Lys His
 145 150 155 160
 Ser Ser Pro Lys Lys Ser Ser Thr Pro Asn Ser His Val Glu His His
 165 170 175
 Val Gly Phe Glu Ala Thr Ala Ala Glu Thr Pro Leu Gln Pro Ser Pro
 180 185 190
 Gln His Gln His Val Ala Thr His
 195 200

<210> 14

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 14

Gln Phe Ser Val Leu Gly Pro Ser Gly Pro Ile Leu Ala Met Val Gly
 1 5 10 15
 Glu Asp Ala Asp Leu Pro Cys His Leu Phe Pro Thr Met Ser Ala Glu

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

Lys Val Ala

115

<210> 15

<211> 111

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 15

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

35 40 45
 Pro Val Val Ala Asp Gly Val Gly Leu Tyr Ala Val Ala Ala Ser Val
 50 55 60
 Ile Met Arg Gly Ser Ser Gly Glu Gly Val Ser Cys Thr Ile Arg Ser
 65 70 75 80
 Ser Leu Leu Gly Leu Glu Lys Thr Ala Ser Ile Ser Ile Ala Asp Pro

85 90 95
Phe Phe Arg Ser Ala Gln Arg Trp Ile Ala Ala Leu Ala Gly Thr

100 105 110
<210> 16
<211> 793
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 16
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp
20 25 30
Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly
35 40 45
Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu
50 55 60
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
65 70 75 80
Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser
85 90 95
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala
100 105 110
Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala
115 120 125
Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
145 150 155 160

Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser

165

170

175

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

180

185

190

Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

195

200

205

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp

210

215

220

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

225

230

235

240

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys

245

250

255

Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly

260

265

270

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

275

280

285

Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly

290

295

300

Leu Asp Ser Thr Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

305

310

315

320

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val

325

330

335

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

340

345

350

Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly

355

360

365

Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn

370

375

380

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr

385

390

395

400

Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val

405 410 415
Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp

420 425 430
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

450 455 460
Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg

465 470 475 480
Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu

485 490 495
Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr

500 505 510
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

515 520 525
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

530 535 540
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

545 550 555 560
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro

565 570 575
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu

580 585 590
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

595 600 605
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly

610 615 620
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys

625 630 635 640
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg

645 650 655

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
660 665 670

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
675 680 685

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
690 695 700

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
705 710 715 720

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
725 730 735

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
740 745 750

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
755 760 765

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
770 775 780

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
785 790

<210> 17

<211> 793

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 17

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp
20 25 30

Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly
35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu
50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser
85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala
100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala
115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
145 150 155 160

Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser
165 170 175

Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
180 185 190

Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
195 200 205

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
210 215 220

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
225 230 235 240

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
245 250 255

Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly
260 265 270

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly

290 295 300
 Leu Asp Ser Thr Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 305 310 315 320

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

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

 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
 450 455 460
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
 465 470 475 480
 Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu
 485 490 495
 Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 500 505 510

 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 515 520 525
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 530 535 540

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 545 550 555 560
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 565 570 575

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 580 585 590
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 595 600 605
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 610 615 620
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
 625 630 635 640

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
 645 650 655
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
 660 665 670
 Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
 675 680 685
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
 690 695 700

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
 705 710 715 720
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
 725 730 735
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
 740 745 750
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
 755 760 765

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
 770 775 780
 Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

785	790																
<210> 18																	
<211> 796																	
<212> PRT																	
<213> Artificial Sequence																	
<220><221> source																	
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"																	
<400> 18																	
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu		
1				5					10					15			
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gly	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Asp		
			20					25					30				
Ile	Val	Met	Thr	Gln	Thr	Pro	Ala	Ser	Val	Ser	Glu	Pro	Val	Gly	Gly		
		35				40					45						
Thr	Val	Thr	Ile	Met	Cys	Gln	Ala	Ser	Gln	Ser	Ile	Ser	Asn	Trp	Leu		
	50				55					60							
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Gln	Pro	Pro	Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr		
65				70					75					80			
Gln	Ala	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly	Ser		
			85					90					95				
Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys	Ala		
		100						105					110				
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Gly	Ser	Asn		
		115				120					125						
Val	Phe	Phe	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Val	Val	Glu	Gly	Gly		
	130				135					140							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly		
145				150					155					160			
Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Lys	Pro		
			165					170					175				
Gly	Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser		

180 185 190
 Ala Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 195 200 205

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

 Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 275 280 285
 Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Lys Pro Ile Pro Asn Pro
 290 295 300
 Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
 325 330 335

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

 Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp
 405 410 415
 Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe
 420 425 430

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser
485 490 495

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
500 505 510

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe
515 520 525

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
530 535 540

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
545 550 555 560

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
565 570 575

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
580 585 590

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
595 600 605

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
610 615 620

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
625 630 635 640

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
645 650 655

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
660 665 670

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

675 680 685
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 690 695 700
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 705 710 715 720

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

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 785 790 795

<210> 19

<211> 796

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 19

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp
 20 25 30

Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly
 35 40 45
 Thr Val Thr Ile Met Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp Leu
 50 55 60
 Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65				70				75				80			
Gln	Ala	Ser	Lys	Leu	Ala	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Lys	Gly	Ser
85				90				95							
Gly	Ser	Gly	Thr	Glu	Tyr	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Asp	Leu	Glu	Cys	Ala
100				105				110							
Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ser	Tyr	Tyr	Asp	Ser	Gly	Ser	Asn
115				120				125							
Val	Phe	Phe	Ala	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr	Lys	Val	Val	Val	Glu	Gly	Gly
130				135				140							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
145				150				155				160			
Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Asp	Leu	Val	Lys	Pro
165				170				175							
Gly	Ala	Ser	Leu	Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Phe	Ser	Phe	Ser
180				185				190							
Ala	Gly	Tyr	Trp	Ile	Cys	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu
195				200				205							
Glu	Trp	Ile	Ala	Cys	Thr	Tyr	Ala	Gly	Arg	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr
210				215				220							
Ala	Asn	Trp	Val	Asn	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Pro	Lys	Thr	Ser	Ser	Thr
225				230				235				240			
Thr	Val	Thr	Leu	Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Ser	Gly	Ala	Asp	Thr	Ala	Ser
245				250				255							
Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Gly	Asn	Ala	Gly	Val	Ala	Val	Gly	Ala	Leu	Trp
260				265				270							
Gly	Pro	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
275				280				285							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Lys	Pro	Ile	Pro	Asn	Pro
290				295				300							
Leu	Leu	Gly	Leu	Asp	Ser	Thr	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly
305				310				315				320			

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
325 330 335

Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
340 345 350

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala
355 360 365

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr
370 375 380

Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr
385 390 395 400

Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp
405 410 415

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe
420 425 430

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
435 440 445

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
450 455 460

Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
465 470 475 480

Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser
485 490 495

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
500 505 510

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe
515 520 525

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
530 535 540

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
545 550 555 560

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr

565 570 575
 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
 580 585 590
 Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
 595 600 605

 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 610 615 620
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
 625 630 635 640
 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 645 650 655
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
 660 665 670

 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 675 680 685
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 690 695 700
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 705 710 715 720
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 725 730 735

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

<210> 20

<211

> 793

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 20

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala

115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

145 150 155 160

Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser

165 170 175

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

180 185 190

Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

195 200 205

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
210 215 220

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
225 230 235 240

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
245 250 255

Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly
260 265 270

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Ser Pro
290 295 300

Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
325 330 335

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser
340 345 350

Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly
355 360 365

Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn
370 375 380

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr
385 390 395 400

Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
405 410 415

Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp
420 425 430

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

450 455 460
 Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
 465 470 475 480
 Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu
 485 490 495

 Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
 500 505 510
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
 515 520 525
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 530 535 540
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 545 550 555 560

 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 565 570 575
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 580 585 590
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 595 600 605
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 610 615 620

 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
 625 630 635 640
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
 645 650 655
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
 660 665 670
 Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
 675 680 685

 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
 690 695 700

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
705 710 715 720
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
725 730 735
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
740 745 750

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
755 760 765
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
770 775 780
Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
785 790

<210> 21

<211> 796

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400>

21
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp
20 25 30
Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly
35 40 45
Thr Val Thr Ile Met Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp Leu
50 55 60
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
65 70 75 80
Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser
85 90 95

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala
100 105 110

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Asp Ser Gly Ser Asn
115 120 125

Val Phe Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Glu Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Leu Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro
165 170 175

Gly Ala Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser
180 185 190

Ala Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
195 200 205

Glu Trp Ile Ala Cys Thr Tyr Ala Gly Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr
210 215 220

Ala Asn Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Pro Lys Thr Ser Ser Thr
225 230 235 240

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Ser Gly Ala Asp Thr Ala Ser
245 250 255

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Asn Ala Gly Val Ala Val Gly Ala Leu Trp
260 265 270

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn
290 295 300

His Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
325 330 335

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

340 345 350
 Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala
 355 360 365
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr
 370 375 380

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

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 450 455 460
 Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
 465 470 475 480
 Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser
 485 490 495
 Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
 500 505 510

 Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 515 520 525
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
 530 535 540
 Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
 545 550 555 560
 Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
 565 570 575

 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
 580 585 590

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
 595 600 605
 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 610 615 620
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
 625 630 635 640

 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 645 650 655
 Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
 660 665 670
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 675 680 685
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 690 695 700

 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 705 710 715 720
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 725 730 735
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 740 745 750
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 755 760 765

 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 770 775 780
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 785 790 795
 <210> 22
 <211> 803
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 22

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala

115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

145 150 155 160

Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser

165 170 175

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

180 185 190

Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

195 200 205

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp

210 215 220

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

225 230 235 240
 Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
 245 250 255
 Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly
 260 265 270

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

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

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

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 465 470 475 480

Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg
 485 490 495
 Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg
 500 505 510
 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala
 515 520 525

 Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 530 535 540
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 545 550 555 560
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 565 570 575
 Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
 580 585 590

 Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
 595 600 605
 Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
 610 615 620
 Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
 625 630 635 640
 Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
 645 650 655

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

 Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met

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

Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
 785 790 795 800
 Pro Pro Arg

<210> 23

<211> 806

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 23

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

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

85 90 95
 Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

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

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr
 355 360 365
 Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 370 375 380
 Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu
 385 390 395 400
 Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser
 405 410 415
 Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 420 425 430
 Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 435 440 445
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 450 455 460
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
 465 470 475 480
 Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu
 485 490 495
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
 500 505 510
 Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
 515 520 525
 Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
 530 535 540
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 545 550 555 560
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 565 570 575
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 580 585 590
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

595 600 605
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
610 615 620
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
625 630 635 640
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
645 650 655
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

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

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

785 790 795 800
Gln Ala Leu Pro Pro Arg

805

<210> 24

<211> 809

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 24

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala

115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Ser Pro Leu

145 150 155 160

Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

165 170 175

Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser

180 185 190

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

195 200 205

Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

210 215 220

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
225 230 235 240

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
245 250 255

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
260 265 270

Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly
275 280 285

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Ser Pro
305 310 315 320

Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
325 330 335

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
340 345 350

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser
355 360 365

Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly
370 375 380

Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn
385 390 395 400

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr
405 410 415

Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
420 425 430

Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp
435 440 445

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
450 455 460

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile

465				470				475				480			
Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Glu	Arg
				485				490				495			
Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Phe	Thr	Ser	Asn	Tyr	Leu
500								505				510			
Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg	Leu	Leu	Ile	Tyr
515								520				525			
Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ile	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
530								535				540			
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu
545				550				555				560			
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Trp	Thr
				565				570				575			
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro
580								585				590			
Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu
595								600				605			
Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg
610				615				620							
Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly
625				630				635				640			
Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys
				645				650				655			
Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg
660								665				670			
Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro
675								680				685			
Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser
690								695				700			
Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu
705				710				715				720			

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
725 730 735

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
740 745 750

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
755 760 765

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
770 775 780

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
785 790 795 800

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
805

<210> 25

<211> 812

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 25

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp
20 25 30

Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly
35 40 45

Thr Val Thr Ile Met Cys Gln Ala Ser Gln Ser Ile Ser Asn Trp Leu
50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr
65 70 75 80

Gln Ala Ser Lys Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85

90

95

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100

105

110

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Asp Ser Gly Ser Asn

115

120

125

Val Phe Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Glu Gly Gly

130

135

140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn

145

150

155

160

His Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

165

170

175

Gly Gly Ser Leu Ser Leu Glu Glu Ser Gly Gly Asp Leu Val Lys Pro

180

185

190

Gly Ala Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Phe Ser Phe Ser

195

200

205

Ala Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

210

215

220

Glu Trp Ile Ala Cys Thr Tyr Ala Gly Arg Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr

225

230

235

240

Ala Asn Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile Pro Lys Thr Ser Ser Thr

245

250

255

Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Ser Gly Ala Asp Thr Ala Ser

260

265

270

Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Asn Ala Gly Val Ala Val Gly Ala Leu Trp

275

280

285

Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

290

295

300

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn

305

310

315

320

His Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

325

330

335

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
340 345 350

Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
355 360 365

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala
370 375 380

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr
385 390 395 400

Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr
405 410 415

Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp
420 425 430

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe
435 440 445

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
450 455 460

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480

Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
485 490 495

Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser
500 505 510

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
515 520 525

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe
530 535 540

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
545 550 555 560

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
565 570 575

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr

580 585 590
Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
595 600 605

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
610 615 620
His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
625 630 635 640
Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
645 650 655
Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
660 665 670

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
675 680 685
Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
690 695 700
Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
705 710 715 720
Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
725 730 735

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

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
805 810

<210> 26

<211> 799

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 26

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala

115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu

165 170 175

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

180 185 190

Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

195 200 205

Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser
 210 215 220

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

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

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

 Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr
 420 425 430
 Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
 435 440 445
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

450 455 460
 Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser
 465 470 475 480

 Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser
 485 490 495
 Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala
 500 505 510
 Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro
 515 520 525
 Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 530 535 540

 Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 545 550 555 560
 Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 565 570 575
 Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala
 580 585 590
 Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly
 595 600 605

 Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile
 610 615 620
 Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val
 625 630 635 640
 Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
 645 650 655
 Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
 660 665 670

 Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
 675 680 685
 Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
 690 695 700

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
 705 710 715 720
 Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
 725 730 735

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

<210> 27

<211> 802

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 27

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

Gly Ser Gly Thr Glu Tyr Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala
100 105 110

Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Tyr Asp Ser Gly Ser Asn
115 120 125

Val Phe Phe Ala Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Val Val Glu Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Ser Leu Glu Glu Ser Gly
165 170 175

Gly Asp Leu Val Lys Pro Gly Ala Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala
180 185 190

Ser Gly Phe Ser Phe Ser Ala Gly Tyr Trp Ile Cys Trp Val Arg Gln
195 200 205

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Thr Tyr Ala Gly Arg
210 215 220

Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asn Trp Val Asn Gly Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240

Pro Lys Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Ser
245 250 255

Gly Ala Asp Thr Ala Ser Tyr Phe Cys Ala Arg Gly Asn Ala Gly Val
260 265 270

Ala Val Gly Ala Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser
290 295 300

Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Leu Val Pro
305 310 315 320

Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
325 330 335

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

340 345 350
 Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr
 355 360 365

 Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile
 370 375 380
 His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
 385 390 395 400
 Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr
 405 410 415
 Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly
 420 425 430

 Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 435 440 445
 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
 465 470 475 480
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 485 490 495

 Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro
 500 505 510
 Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile
 515 520 525
 Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 530 535 540
 Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
 545 550 555 560

 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
 565 570 575
 Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
 580 585 590

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro

595 600 605

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

610 615 620

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

625 630 635 640

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu

645 650 655

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu

660 665 670

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys

675 680 685

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln

690 695 700

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu

705 710 715 720

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly

725 730 735

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu

740 745 750

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

755 760 765

Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser

770 775 780

Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro

785 790 795 800

Pro Arg

<210> 28

<211> 908

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 28

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly

20 25 30

Phe His Thr Ile Asn Ala Thr Trp Trp Ala Asn Ile Thr Leu Val Gly

35 40 45

Pro Pro Asp Thr Pro Val Thr Trp Tyr Asp Thr Gln Gly Leu Trp Phe

50 55 60

Cys Asn Gly Ser Arg Val Lys Asn Pro Gln Ile Arg His Thr Cys Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Met Gly Tyr Asn Arg Gln Gly Thr Lys Lys Glu Asp Tyr Lys Val

100 105 110

Val Val Ile Pro Pro Pro Pro Ala Thr Val Lys Pro Gln Pro Glu Pro

115 120 125

Glu Tyr Val Phe Val Tyr Met Gly Glu Asn Lys Thr Leu Glu Gly Pro

130 135 140

Pro Gly Thr Pro Val Thr Trp Phe Asn Gln Asp Gly Lys Lys Phe Cys

145 150 155 160

Glu Gly Glu Lys Val Leu His Pro Glu Phe Asn His Thr Cys Asp Lys

165 170 175

Gln Asn Leu Ile Leu Leu Phe Val Asn Phe Thr His Asp Gly Ala Tyr

180 185 190

Leu Gly Tyr Asn His Gln Gly Thr Gln Arg Thr His Tyr Glu Val Thr

195 200 205

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

210 215 220
 Ser Glu Glu Thr Glu Gln Lys Asn Asp Glu His His Asn Trp Gln Lys
 225 230 235 240
 Gln Gly Gly Gln Lys Gln Gly Gly Gln Lys Thr Asn Gln Thr Lys Val
 245 250 255

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

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

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

 Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
 450 455 460

Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala
465 470 475 480

Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr
485 490 495

Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr
500 505 510

Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp
515 520 525

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe
530 535 540

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
545 550 555 560

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
565 570 575

Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
580 585 590

Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser
595 600 605

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
610 615 620

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe
625 630 635 640

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
645 650 655

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
660 665 670

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
675 680 685

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
690 695 700

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

705 710 715 720
 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 725 730 735
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
 740 745 750
 Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
 755 760 765

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys
 770 775 780
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 785 790 795 800
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 805 810 815
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp
 820 825 830

Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 835 840 845
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 850 855 860
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 865 870 875 880
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 885 890 895

Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 900 905

<210> 29

<211> 745

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 29

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala His

20 25 30

Asp Ala Cys Ile Pro Val Val Gly Lys Ile Gly Thr Asn Val Thr Leu

35 40 45

Asn Ala Val Asp Phe His Pro Gly Asp His Val Arg Trp Ser Tyr Gly

50 55 60

Pro Gly Gly Ala Gly Tyr Met Leu Cys Val Tyr Thr Gly Ser Trp Thr

65 70 75 80

Glu Tyr Lys Lys Pro Asp Ile Ile Phe Lys Cys Leu Ser Asn Asn Ser

85 90 95

Leu Leu Leu Ile Asn Val Thr Val Asn Tyr Thr Asn Thr Tyr Arg Thr

100 105 110

Leu Thr Ser Leu Asn Asn Trp Val His Asn Gln His His His Lys Phe

115 120 125

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

130 135 140

Gly Thr Phe Pro Thr Thr Thr Thr Lys Lys Pro Thr Thr Thr Thr Arg

145 150 155 160

Thr Thr Thr Thr Thr Thr Thr Lys Lys Thr Thr Thr Thr Arg Thr Thr

165 170 175

Thr Ala Ala Lys Lys Thr Thr Ile Ser Thr Thr His His Lys His Ser

180 185 190

Ser Pro Lys Lys Ser Ser Thr Pro Asn Ser His Val Glu His His Val

195 200 205

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

210 215 220

His Gln His Val Ala Thr His Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

225 230 235 240

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

Leu Asp Ser Thr Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
275 280 285

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser
290 295 300

Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly
305 310 315 320

Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn
325 330 335

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr
340 345 350

Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
355 360 365

Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp
370 375 380

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
385 390 395 400

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
405 410 415

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
420 425 430

Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu
435 440 445

Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
450 455 460

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
465 470 475 480

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu

485	490	495
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr		
500	505	510
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro		
515	520	525
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu		
530	535	540
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg		
545	550	555
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly		
565	570	575
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys		
580	585	590
Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg		
595	600	605
Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro		
610	615	620
Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser		
625	630	635
Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu		
645	650	655
Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg		
660	665	670
Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln		
675	680	685
Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr		
690	695	700
Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp		
705	710	715
Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala		
725	730	735

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

740

745

<210> 30

<211> 660

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 30

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1

5

10

15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gln

20

25

30

Phe Ser Val Leu Gly Pro Ser Gly Pro Ile Leu Ala Met Val Gly Glu

35

40

45

Asp Ala Asp Leu Pro Cys His Leu Phe Pro Thr Met Ser Ala Glu Thr

50

55

60

Met Glu Leu Lys Trp Val Ser Ser Ser Leu Arg Gln Val Val Asn Val

65

70

75

80

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

85

90

95

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

100

105

110

Leu Arg Ile His Asn Val Thr Ala Ser Asp Ser Gly Lys Tyr Leu Cys

115

120

125

Tyr Phe Gln Asp Gly Asp Phe Tyr Glu Lys Ala Leu Val Glu Leu Lys

130

135

140

Val Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg

145

150

155

160

Gly Ser Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Leu

165

170

175

Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
180 185 190

Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr
195 200 205

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser
210 215 220

Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly
225 230 235 240

Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser
245 250 255

Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg
260 265 270

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg
275 280 285

Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met
290 295 300

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser
325 330 335

Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys
340 345 350

Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln
355 360 365

Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg
370 375 380

Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
385 390 395 400

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr
405 410 415

Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr

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

 Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu
 485 490 495
 Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys
 500 505 510
 Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr
 515 520 525
 Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly
 530 535 540

 Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala
 545 550 555 560
 Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg
 565 570 575
 Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
 580 585 590
 Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn
 595 600 605

 Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
 610 615 620
 Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
 625 630 635 640
 Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
 645 650 655
 Leu Pro Pro Arg
 660

<210> 31

<211> 656

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 31

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ala

20 25 30

Leu Gly Ser Asp Leu His Val Asp Val Lys Gly Tyr Lys Asp Gly Gly

35 40 45

Ile His Leu Glu Cys Arg Ser Thr Gly Trp Tyr Pro Gln Pro Gln Ile

50 55 60

Gln Trp Ser Asn Asn Lys Gly Glu Asn Ile Pro Thr Val Glu Ala Pro

65 70 75 80

Val Val Ala Asp Gly Val Gly Leu Tyr Ala Val Ala Ala Ser Val Ile

85 90 95

Met Arg Gly Ser Ser Gly Glu Gly Val Ser Cys Thr Ile Arg Ser Ser

100 105 110

Leu Leu Gly Leu Glu Lys Thr Ala Ser Ile Ser Ile Ala Asp Pro Phe

115 120 125

Phe Arg Ser Ala Gln Arg Trp Ile Ala Ala Leu Ala Gly Thr Gly Gly

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly Ser Lys Pro

145 150 155 160

Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Leu Val Pro Arg Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

180 185 190

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
 195 200 205
 Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val
 210 215 220
 Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile
 225 230 235 240
 Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met
 245 250 255
 Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val
 260 265 270
 Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr
 275 280 285
 Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
 290 295 300
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 305 310 315 320
 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 325 330 335
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 340 345 350
 Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 355 360 365
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile
 370 375 380
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 385 390 395 400
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 405 410 415
 Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 420 425 430
 Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile

435 440 445
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
450 455 460
Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
465 470 475 480
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
485 490 495
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile

500 505 510
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
515 520 525
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
530 535 540
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
545 550 555 560
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

565 570 575
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
580 585 590
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
595 600 605
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
610 615 620
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

625 630 635 640
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650 655

<210> 32

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 32

Leu Val Pro Arg Gly Ser

1 5

<210> 33

<211> 42

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 33

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met

1 5 10 15

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

20 25 30

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu

35 40

<210> 34

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 34

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
65 70 75 80
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
85 90 95
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
100 105 110

<210> 35

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 35

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
1 5 10 15
Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro
20 25 30
Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
35 40

<210> 36

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 36

Gly Leu Ala Val Ser Thr Ile Ser Ser Phe Phe Pro Pro Gly Tyr Gln
1 5 10 15

<210> 37

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 37

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly

20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp

35 40 45

<210> 38

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 38

Glu Pro Lys Ser Pro Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

1 5 10 15

Pro Pro Val Ala Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

20 25 30

Asp Thr Leu Met Ile Ala Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

35 40 45

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

50 55 60

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu Glu Gln Tyr

65 70 75 80

Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

85 90 95

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

145 150 155 160

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

165 170 175

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

180 185 190

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

195 200 205

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

210 215 220

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

225 230

<210> 39

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 39

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu

1 5 10 15

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys

20

<210> 40

<

211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 40

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly

1 5 10 15

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr

20 25 30

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys

35 40 45

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

50 55 60

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

65 70 75 80

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala

85 90 95

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

100 105 110

<210> 41

<211> 52

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 41

Phe Phe Ile Pro Leu Leu Val Val Ile Leu Phe Ala Val Asp Thr Gly

1 5 10 15

Leu Phe Ile Ser Thr Gln Gln Gln Val Thr Phe Leu Leu Lys Ile Lys
20 25 30
Arg Thr Arg Lys Gly Phe Arg Leu Leu Asn Pro His Pro Lys Pro Asn
35 40 45
Pro Lys Asn Asn
50
<210> 42
<211> 215
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 42
Met Asp Thr Glu Ser Asn Arg Arg Ala Asn Leu Ala Leu Pro Gln Glu
1 5 10 15
Pro Ser Ser Val Pro Ala Phe Glu Val Leu Glu Ile Ser Pro Gln Glu
20 25 30
Val Ser Ser Gly Arg Leu Leu Lys Ser Ala Ser Ser Pro Pro Leu His
35 40 45
Thr Trp Leu Thr Val Leu Lys Lys Glu Gln Glu Phe Leu Gly Val Thr
50 55 60
Gln Ile Leu Thr Ala Met Ile Cys Leu Cys Phe Gly Thr Val Val Cys
65 70 75 80
Ser Val Leu Asp Ile Ser His Ile Glu Gly Asp Ile Phe Ser Ser Phe
85 90 95
Lys Ala Gly Tyr Pro Phe Trp Gly Ala Ile Phe Phe Ser Ile Ser Gly
100 105 110
Met Leu Ser Ile Ile Ser Glu Arg Arg Asn Ala Thr Tyr Leu Val Arg
115 120 125
Gly Ser Leu Gly Ala Asn Thr Ala Ser Ser Ile Ala Gly Gly Thr Gly
130 135 140

Ile Thr Ile Leu Ile Ile Asn Leu Lys Lys Ser Leu Ala Tyr Ile His
 145 150 155 160
 Ile His Ser Cys Gln Lys Phe Phe Glu Thr Lys Cys Phe Met Ala Ser

165 170 175
 Phe Ser Thr Glu Ile Val Val Met Met Leu Phe Leu Thr Ile Leu Gly
 180 185 190

Leu Gly Ser Ala Val Ser Leu Thr Ile Cys Gly Ala Gly Glu Glu Leu
 195 200 205

Lys Gly Asn Lys Val Pro Glu
 210 215

<210> 43

<211> 41

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 43

Arg Ser Lys Arg Ser Arg Gly Gly His Ser Asp Tyr Met Asn Met Thr
 1 5 10 15
 Pro Arg Arg Pro Gly Pro Thr Arg Lys His Tyr Gln Pro Tyr Ala Pro

20 25 30

Pro Arg Asp Phe Ala Ala Tyr Arg Ser
 35 40

<210> 44

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 44

Met Ile Pro Ala Val Val Leu Leu Leu Leu Leu Leu Val Glu Gln Ala

1 5 10 15

Ala Ala

<210> 45

<211> 43

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 45

Leu Gly Glu Pro Gln Leu Cys Tyr Ile Leu Asp Ala Ile Leu Phe Leu

1 5 10 15

Tyr Gly Ile Val Leu Thr Leu Leu Tyr Cys Arg Leu Lys Ile Gln Val

20 25 30

Arg Lys Ala Ala Ile Thr Ser Tyr Glu Lys Ser

35 40

<210> 46

<211> 22

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 46

Gly Ser Gly Ala Thr Asn Phe Ser Leu Leu Lys Gln Ala Gly Asp Val

1 5 10 15

Glu Glu Asn Pro Gly Pro

20

<210> 47

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 47

Gly Ser Gly Glu Gly Arg Gly Ser Leu Leu Thr Cys Gly Asp Val Glu
1 5 10 15
Glu Asn Pro Gly Pro
20

<210> 48

<211> 136

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 48

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

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

115 120 125

Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val

130 135

<210> 49

<211> 157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 49

Met Gly Thr Ser Leu Leu Cys Trp Met Ala Leu Cys Leu Leu Gly Ala

1 5 10 15

Asp His Ala Asp Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly

20 25 30

Gly Gly Gly Ser Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser

35 40 45

Thr Asn Val Ser Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala Cys Pro Tyr Ser

50 55 60

Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Ala Pro Arg Pro

65 70 75 80

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro

85 90 95

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

100 105 110

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys

115 120 125

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Asn His Arg

130 135 140

Asn Arg Arg Arg Val Cys Lys Cys Pro Arg Pro Val Val

145 150 155

<210> 50

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221>

source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 50

Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

1 5

<210> 51

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 51

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys

1 5 10 15

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser

20 25 30

Gly Gly Gly Gly Ser

35

<210> 52

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 52

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

<210> 53

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 53

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser

1 5 10 15

<210> 54

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 54

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 55

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 55

Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr

1 5 10

<210> 56

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 56

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His

65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg

85 90 95

Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr

180 185 190

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

195 200 205

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

<210> 57

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 57

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5 10 15

<210> 58

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 58

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

1 5 10 15

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys

50 55 60
Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80
Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95
Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

100 105 110
Met Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 59

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 59

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

1 5 10 15

Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro

85 90 95

Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 60

<211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 60
 Tyr Tyr Ser Trp Thr
 1 5

<210> 61
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 61
 Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser
 1 5 10 15

<210> 62
 <211> 10
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 62
 Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile
 1 5 10

<210> 63
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 63

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr

1 5

<210> 64

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 64

His Ile Ser Gly Val

1 5

<210> 65

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 65

Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile

1 5 10

<210> 66

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 66

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

1 5 10

<210> 67

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 67

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile

1 5

<210> 68

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 68

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr

1 5

<210> 69

<211> 12

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 69

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

1 5 10

<210> 70

<211> 7
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 70
 Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile
 1 5

<210> 71

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 71
 Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 1 5

<210> 72

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 72
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Ser
 20

<210> 73

<211> 66

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 73

Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala

1 5 10 15

Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly

20 25 30

Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ile Thr

65

<210> 74

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 74

Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser

1 5 10 15

Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala

20

<210> 75

<211> 490

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 75

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His

65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg

85 90 95

Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

145 150 155 160

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

165 170 175

Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr

180 185 190

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

195 200 205

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro

225						230						235						240
Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Trp			
					245						250						255	
Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala			
					260						265						270	
Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser			
					275						280						285	
Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr			
					290						295						300	
Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala			
					310						315						320	
Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys			
					325						330						335	
Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met			
					340						345						350	
Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe			
					355						360						365	
Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg			
					370						375						380	
Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn			
					390						395						400	
Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg			
					405						410						415	
Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro			
					420						425						430	
Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala			
					435						440						445	
Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His			
					450						455						460	
Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp			
					465						470						475	480

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

485

490

<210> 76

<211> 527

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 76

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln

50 55 60

Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His

65 70 75 80

Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg

85 90 95

Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala

100 105 110

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

145 150 155 160

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

165 170 175
 Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr
 180 185 190
 Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
 195 200 205
 Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 210 215 220
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
 225 230 235 240

 Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
 245 250 255
 Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Ser Gly Gly Gly
 260 265 270
 Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly
 275 280 285
 Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 290 295 300

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

 Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe
 370 375 380
 Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly
 385 390 395 400
 Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg
 405 410 415

Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln
420 425 430

Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp
435 440 445

Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro
450 455 460

Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp
465 470 475 480

Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg
485 490 495

Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr
500 505 510

Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520 525

<210> 77

<211> 523

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 77

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
35 40 45

Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val
50 55 60

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro

65	70							75							80						
Ala	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	His	Ile	Ser	Gly	Val						
85				90				95													
Thr	Asn	His	Asn	Pro	Ser	Leu	Lys	Ser	Arg	Val	Ser	Met	Ser	Ile	Asp						
100				105				110													
Thr	Ser	Arg	Thr	Gln	Phe	Ser	Leu	Arg	Leu	Thr	Ser	Val	Thr	Ala	Ala						
115				120				125													
Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Ser	Gly	Gly	Thr	Tyr	Ser	Ala						
130				135				140													
Phe	Asp	Ile	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Met	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly						
145				150				155				160									
Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly						
165				170				175													
Gly	Ser	Glu	Ile	Val	Leu	Thr	Gln	Ser	Pro	Gly	Thr	Leu	Ser	Leu	Ser						
180				185				190													
Pro	Gly	Glu	Arg	Ser	Thr	Leu	Ser	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Ser	Phe	Thr						
195				200				205													
Ser	Asn	Tyr	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ala	Pro	Arg						
210				215				220													
Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ile	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg						
225				230				235				240									
Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg						
245				250				255													
Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser						
260				265				270													
Ser	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly						
275				280				285													
Gly	Gly	Ser	Cys	Pro	Tyr	Ser	Asn	Pro	Ser	Leu	Cys	Thr	Thr	Thr	Pro						
290				295				300													
Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu						
305				310				315				320									

Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His
325 330 335

Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu
340 345 350

Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr
355 360 365

Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe
370 375 380

Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg
385 390 395 400

Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser
405 410 415

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
420 425 430

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
435 440 445

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
450 455 460

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
465 470 475 480

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
485 490 495

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
500 505 510

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 78

<211> 523

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 78

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro

20 25 30

Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu

35 40 45

Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly

85 90 95

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn

100 105 110

His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser

115 120 125

Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr

130 135 140

Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp

145 150 155 160

Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

165 170 175

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

180 185 190

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

195 200 205

Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn

210 215 220

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

225	230						235						240					
Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Thr	Arg	Ala	Ile	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser			
245				250				255										
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu			
260				265				270										
Pro	Glu	Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro			
275				280				285										
Trp	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro			
290				295				300										
Ala	Pro	Arg	Pro	Pro	Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu			
305				310				315				320						
Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His			
325				330				335										
Thr	Arg	Gly	Leu	Asp	Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu			
340				345				350										
Ala	Gly	Thr	Cys	Gly	Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr			
355				360				365										
Cys	Lys	Arg	Gly	Arg	Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe			
370				375				380										
Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg			
385				390				395				400						
Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser			
405				410				415										
Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr			
420				425				430										
Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys			
435				440				445										
Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn			
450				455				460										
Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu			
465				470				475				480						

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
485 490 495

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
500 505 510

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
515 520

<210> 79

<211> 571

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 79

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro
20 25 30

Ser Leu Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
35 40 45

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
50 55 60

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp
65 70 75 80

Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
85 90 95

Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
100 105 110

Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu
115 120 125

Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser

130 135 140
 Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 145 150 155 160
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 165 170 175
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro
 180 185 190
 Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg
 195 200 205

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

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

 Thr Ala Cys Pro Tyr Ser Asn Pro Ser Leu Cys Thr Thr Thr Pro Ala
 340 345 350
 Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
 355 360 365
 Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
 370 375 380

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
385 390 395 400

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
405 410 415

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
420 425 430

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe
435 440 445

Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Leu Arg Val Lys Phe Ser
450 455 460

Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr
465 470 475 480

Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys
485 490 495

Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn
500 505 510

Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu
515 520 525

Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly
530 535 540

His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr
545 550 555 560

Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
565 570

<210> 80

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 80

Asn Ser Glu Leu Leu Ser Leu Ile Asn Asp Met Pro Ile Thr Asn Asp

1 5 10 15

Gln Lys Lys Leu Met Ser Asn Asn

20

<210> 81

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 81

Cys Gln Phe Asp Leu Ser Thr Arg Arg Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 82

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 82

Cys Gln Tyr Asn Leu Ser Ser Arg Ala Leu Lys Cys

1 5 10

<210> 83

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 83

Cys Val Trp Gln Arg Trp Gln Lys Ser Tyr Val Cys

1 5 10

<210

> 84

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 84

Cys Met Trp Asp Arg Phe Ser Arg Trp Tyr Lys Cys

1 5 10

<210> 85

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 85

Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp

1 5 10 15

Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu Asp Arg

 20 25

<210> 86

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 86

Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala Gln

1 5 10 15

Ile Lys Glu

<210> 87

<211> 24

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 87

Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser

1 5 10 15

Pro Ala Lys Pro Thr Thr Thr Ala

20

<210> 88

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 88

Gly Gln Asn Asp Thr Ser Gln Thr Ser Ser Pro Ser

1 5 10

<210> 89

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 89

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Arg Gln Ala Arg Val Val

1 5 10 15

Asn Gly

<210> 90

<211> 18

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 90

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Ser Ala Arg Val Val

1 5 10 15

Asn Gly

<210> 91

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 91

Arg Gln Ala Arg Val Val Asn Gly

1 5

<210> 92

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 92

Arg Gln Ala Arg Val Gly Ser Gly

1 5

<210> 93

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 93

Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro

1 5 10

<210> 94

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 94

Val His Met Pro Leu Ser Phe Leu Gly Pro

1 5 10

<210> 95

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 95

Pro Met Ala Lys Lys

1 5

<210> 96

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 96

Pro Met Ala Lys Gly Ser

1 5

<210> 97

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 97

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Asn His

1 5

<210> 98

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 98

Leu Ser Gly Arg Ser Asp Ser His

1 5

<210> 99

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 99

Gly Gly Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Arg

1 5 10 15

Gln Ala Arg Val Val Asn Gly Gly Ser

20 25

<210> 100

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 100

Gly Gly Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly

1 5 10 15

Ser Ala Arg Val Val Asn Gly Gly Ser

20 25

<210> 101

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 101

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 102

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 102

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 103

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 103

Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser

1 5

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 104

Pro Leu Gly Val Arg Gly Lys

1 5

<210> 105

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 105
 Pro Met Ala Lys Gly
 1 5

<210> 106

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 106
 Gly Ser Ala Arg Val Val Asn Gly
 1 5

<210> 107

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 107
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
 1 5 10 15

His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Arg Gln Ala Arg Val Val Asn
 20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45

<210> 108

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 108

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val
1 5 10 15

His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Ser Ala Arg Val Val Asn
20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
35 40 45

<210> 109

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 109

Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser
20

<210> 110

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 111

<211> 30

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 111

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25 30

<210> 112

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 112

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro

1 5 10 15

Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser

35

<210> 113

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 113

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 114

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 114

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 115

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 115

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Ser Pro Leu Gly

1 5 10 15

Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met

20 25 30

Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 116

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 116

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Val His Met

1 5 10 15

Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Met

20 25 30

Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 117

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 117

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly

1 5 10 15

Val Arg Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met

20 25 30

Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 118

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 118

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Ser Pro Leu

1 5 10 15

Gly Leu Ala Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Gln Ala Arg Val

20 25 30

Val Asn Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 119

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 119

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Val His Met

1 5 10 15

Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Gly Ser Arg Gln Ala Arg Val

20 25 30

Val Asn Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 120

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 120

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly

1 5 10 15

Val Arg Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Gln Ala Arg Val

20 25 30

Val Asn Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 121

<211> 793

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 121

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala
 115 120 125
 Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 130 135 140

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

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

 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro
 290 295 300
 Arg Gln Ala Arg Val Val Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
 325 330 335

 Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser
 340 345 350
 Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly

355 360 365
 Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn
 370 375 380
 Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr
 385 390 395 400

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

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

 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 530 535 540
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 545 550 555 560
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 565 570 575
 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 580 585 590

 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 595 600 605

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
610 615 620

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
625 630 635 640

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
645 650 655

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
660 665 670

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
675 680 685

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
690 695 700

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
705 710 715 720

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
725 730 735

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
740 745 750

Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
755 760 765

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
770 775 780

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
785 790

<210> 122

<211> 793

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 122

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

245 250 255
 Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly
 260 265 270
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 275 280 285

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

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

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

 Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu
 485 490 495

Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
500 505 510

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
515 520 525

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
530 535 540

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
545 550 555 560

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
565 570 575

Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
580 585 590

Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
595 600 605

Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
610 615 620

Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
625 630 635 640

Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
645 650 655

Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
660 665 670

Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
675 680 685

Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
690 695 700

Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
705 710 715 720

Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
725 730 735

Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr

740 745 750
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
 755 760 765
 Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
 770 775 780
 Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 785 790
 <210> 123
 <211> 793
 <212> PRT
 <
 213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 123
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp
 20 25 30
 Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly
 35 40 45

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

 Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala
 115 120 125
 Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser

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

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr
385 390 395 400
Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
405 410 415
Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp
420 425 430
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
450 455 460
Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
465 470 475 480
Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu
485 490 495
Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
500 505 510
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
515 520 525
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
530 535 540
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
545 550 555 560
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
565 570 575
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
580 585 590
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
595 600 605
Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
610 615 620
Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys

625 630 635 640
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
 645 650 655
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
 660 665 670
 Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
 675 680 685

 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
 690 695 700
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
 705 710 715 720
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
 725 730 735
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
 740 745 750

 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
 755 760 765
 Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala
 770 775 780
 Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 785 790
 <210> 124
 <211> 793
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400
 > 124
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

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

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

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

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

 Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly
 260 265 270

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Gly
290 295 300

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val
325 330 335

Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser
340 345 350

Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly
355 360 365

Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn
370 375 380

Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr
385 390 395 400

Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
405 410 415

Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp
420 425 430

Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
450 455 460

Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
465 470 475 480

Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu
485 490 495

Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
500 505 510

Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

515 520 525
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
 530 535 540
 Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
 545 550 555 560
 Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
 565 570 575

 Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
 580 585 590
 Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg
 595 600 605
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 610 615 620
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
 625 630 635 640

 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg
 645 650 655
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
 660 665 670
 Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
 675 680 685
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
 690 695 700

 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg
 705 710 715 720
 Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln
 725 730 735
 Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr
 740 745 750
 Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp
 755 760 765

Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala

770 775 780

Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

785 790

<210> 125

<211> 808

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 125

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala

115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Arg

145 150 155 160

Gln Ala Arg Val Val Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu
165 170 175

Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser Leu
180 185 190

Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp
195 200 205

Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
210 215 220

Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
225 230 235 240

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
245 250 255

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
260 265 270

Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr
275 280 285

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
290 295 300

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

Gln Ala Arg Val Val Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
340 345 350

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
355 360 365

Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu
370 375 380

Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro
385 390 395 400

Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln

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

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

 Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 530 535 540
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
 545 550 555 560
 Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
 565 570 575
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 580 585 590

 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 595 600 605
 Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 610 615 620
 Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 625 630 635 640
 Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
 645 650 655

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

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

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
785 790 795 800
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
805

<210> 126

<211> 808

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 126

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20

25

30

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

275 280 285
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 290 295 300
 Gly Gly Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly
 305 310 315 320
 Ser Ala Arg Val Val Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 325 330 335
 Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys

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

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

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

Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly

530

535

540

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp

545

550

555

560

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe

565

570

575

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg

580

585

590

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg

595

600

605

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

610

615

620

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr

625

630

635

640

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg

645

650

655

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro

660

665

670

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu

675

680

685

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala

690

695

700

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu

705

710

715

720

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly

725

730

735

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu

740

745

750

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

755

760

765

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

770 775 780
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu

785 790 795 800
His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

805

<210> 127

<211> 808

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 127

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala

115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly

145					150				155				160			
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Glu	
				165				170				175				
Gln	Leu	Glu	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Lys	Pro	Glu	Gly	Ser	Leu	
				180				185				190				
Thr	Leu	Thr	Cys	Thr	Ala	Ser	Gly	Val	Ser	Phe	Ser	Ser	Ser	Tyr	Trp	
				195				200				205				
Ile	Tyr	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Ala	
210				215				220								
Cys	Ile	Tyr	Thr	Gly	Ser	Ser	Gly	Ser	Thr	Tyr	Tyr	Ala	Ser	Trp	Ala	
225				230				235				240				
Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Val	Ser	Glu	Thr	Ser	Ser	Thr	Thr	Val	Thr	Leu	
				245				250				255				
Gln	Met	Thr	Ser	Leu	Thr	Ala	Ala	Asp	Thr	Ala	Thr	Tyr	Phe	Cys	Ala	
				260				265				270				
Arg	Ala	Ser	Ala	Trp	Thr	Tyr	Gly	Met	Asp	Leu	Trp	Gly	Pro	Gly	Thr	
275				280				285								
Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	
290				295				300								
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Pro	Met	Ala	Lys	Lys	Gly	
305				310				315				320				
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	
				325				330				335				
Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Glu	Ser	Gly	Pro	Gly	Leu	Val	Lys	
340				345				350								
Pro	Ser	Glu	Thr	Leu	Ser	Leu	Thr	Cys	Thr	Val	Ser	Gly	Gly	Ser	Ile	
355				360				365								
Ser	Tyr	Tyr	Ser	Trp	Thr	Trp	Val	Arg	Gln	Pro	Ala	Gly	Gln	Gly	Leu	
370				375				380								
Glu	Trp	Ile	Gly	Arg	Ile	His	Ile	Ser	Gly	Val	Thr	Asn	His	Asn	Pro	
385				390				395				400				

Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln
405 410 415

Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
420 425 430

Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly
435 440 445

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
465 470 475 480

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser
485 490 495

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala
500 505 510

Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
515 520 525

Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
530 535 540

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
545 550 555 560

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
565 570 575

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
580 585 590

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
595 600 605

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
610 615 620

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
625 630 635 640

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg

645 650 655
 Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
 660 665 670

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
 675 680 685

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 690 695 700

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
 705 710 715 720

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 725 730 735

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
 740 745 750

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
 755 760 765

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
 770 775 780

Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
 785 790 795 800

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 805

<210> 128

<211> 808

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 128

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

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

Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr
275 280 285

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
290 295 300

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Gly Ser
305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335

Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
340 345 350

Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile
355 360 365

Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu
370 375 380

Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro
385 390 395 400

Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln
405 410 415

Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr
420 425 430

Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly
435 440 445

Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val
465 470 475 480

Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser
485 490 495

Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala
500 505 510

Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly

515 520 525
 Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 530 535 540

 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
 545 550 555 560
 Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
 565 570 575
 Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
 580 585 590
 Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
 595 600 605

 Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
 610 615 620
 Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
 625 630 635 640
 Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
 645 650 655
 Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
 660 665 670

 Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
 675 680 685
 Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
 690 695 700
 Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
 705 710 715 720
 Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
 725 730 735

 Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
 740 745 750
 Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
 755 760 765

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly
770 775 780
Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
785 790 795 800

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
805

<210> 129

<211> 771

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 129

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gln
20 25 30

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

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

Val Ala Ala Leu Gly Ser Asp Leu His Val Asp Val Lys Gly Tyr Lys
145 150 155 160

Asp Gly Gly Ile His Leu Glu Cys Arg Ser Thr Gly Trp Tyr Pro Gln
165 170 175

Pro Gln Ile Gln Trp Ser Asn Asn Lys Gly Glu Asn Ile Pro Thr Val
180 185 190

Glu Ala Pro Val Val Ala Asp Gly Val Gly Leu Tyr Ala Val Ala Ala
195 200 205

Ser Val Ile Met Arg Gly Ser Ser Gly Glu Gly Val Ser Cys Thr Ile
210 215 220

Arg Ser Ser Leu Leu Gly Leu Glu Lys Thr Ala Ser Ile Ser Ile Ala
225 230 235 240

Asp Pro Phe Phe Arg Ser Ala Gln Arg Trp Ile Ala Ala Leu Ala Gly
245 250 255

Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Leu Val Pro Arg Gly
260 265 270

Ser Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Leu Val
275 280 285

Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
290 295 300

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp
325 330 335

Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
340 345 350

Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
355 360 365

Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu
370 375 380

Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser

385 390 395 400
 Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val
 405 410 415

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

 Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala
 485 490 495
 Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe
 500 505 510
 Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr
 515 520 525
 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 530 535 540

 Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
 545 550 555 560
 Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
 565 570 575
 Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
 580 585 590
 Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
 595 600 605

 Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
 610 615 620
 Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
 625 630 635 640

Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
645 650 655
Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr
660 665 670

Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg
675 680 685
Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met
690 695 700
Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu
705 710 715 720
Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys
725 730 735

Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu
740 745 750
Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu
755 760 765

Pro Pro Arg
770

<210> 130

<211> 790

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 130

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

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

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

290 295 300
 Thr Leu Val Pro Arg Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser

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

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

 450 455 460
 Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu
 465 470 475 480
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
 485 490 495
 Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
 500 505 510
 Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

 515 520 525
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 530 535 540

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
545 550 555 560
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
565 570 575
Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
580 585 590
Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
595 600 605
Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
610 615 620
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
625 630 635 640
Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
645 650 655
Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
660 665 670
Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
675 680 685
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
690 695 700
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
705 710 715 720
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
725 730 735
Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
740 745 750
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
755 760 765
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
770 775 780
Gln Ala Leu Pro Pro Arg

785	790
<210>	131
<211>	790
<212>	PRT
<213>	Artificial Sequence
<220><221>	source
<223>	/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400>	131
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu	
1	5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp	
	20 25 30
Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu	
	35 40 45
Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Thr Ser Ile	
	50 55 60
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Arg	
65	70 75 80
Ser Ser Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser	
	85 90 95
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu	
	100 105 110
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Phe Thr	
	115 120 125
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly	
	130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val	
145	150 155 160
Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val	
	165 170 175
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ile Ile	

180	185	190
His Trp Val Lys Gln Glu Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr		
195	200	205
Phe Asn Pro Tyr Asn His Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly		
210	215	220
Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu		
225	230	235
Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg		
245	250	255
Ser Gly Pro Tyr Ala Trp Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val		
260	265	270
Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly		
275	280	285
Gly Ser Gly Ser Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser		
290	295	300
Thr Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly		
305	310	315
Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser		
325	330	335
Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr		
340	345	350
Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp		
355	360	365
Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu		
370	375	380
Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser		
385	390	395
Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys		
405	410	415
Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly		
420	425	430

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
435 440 445

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
450 455 460

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu
465 470 475 480

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
485 490 495

Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
500 505 510

Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
515 520 525

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
530 535 540

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
545 550 555 560

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
565 570 575

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
580 585 590

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
595 600 605

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
610 615 620

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
625 630 635 640

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
645 650 655

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
660 665 670

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala

675 680 685
Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
690 695 700
Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
705 710 715 720
Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
725 730 735

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
740 745 750
Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
755 760 765
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
770 775 780

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
785 790

<210> 132

<211> 790

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 132

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

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Thr Ser Ile
50 55 60
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Arg

65				70				75				80			
Ser	Ser	Ser	Glu	Ser	Ile	Ser	Gly	Ile	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser
85				90				95							
Gly	Ser	Gly	Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Glu	Pro	Glu
100				105				110							
Asp	Phe	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Asn	Thr	Trp	Pro	Phe	Thr
115				120				125							
Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
130				135				140							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val
145				150				155				160			
Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Ala	Glu	Val	Lys	Lys	Pro	Gly	Ala	Ser	Val
165				170				175							
Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Thr	Phe	Thr	Asn	Tyr	Ile	Ile
180				185				190							
His	Trp	Val	Lys	Gln	Glu	Pro	Gly	Gln	Gly	Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Tyr
195				200				205							
Phe	Asn	Pro	Tyr	Asn	His	Gly	Thr	Lys	Tyr	Asn	Glu	Lys	Phe	Lys	Gly
210				215				220							
Arg	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ile	Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Glu
225				230				235				240			
Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg
245				250				255							
Ser	Gly	Pro	Tyr	Ala	Trp	Phe	Asp	Thr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val
260				265				270							
Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly
275				280				285							
Gly	Gly	Ser	Val	His	Met	Pro	Leu	Gly	Phe	Leu	Gly	Pro	Arg	Gln	Ala
290				295				300							
Arg	Val	Val	Asn	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
305				310				315				320			

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
325 330 335

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr
340 345 350

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

Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu
370 375 380

Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser
385 390 395 400

Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
405 410 415

Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
420 425 430

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
435 440 445

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
450 455 460

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu
465 470 475 480

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
485 490 495

Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
500 505 510

Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
515 520 525

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
530 535 540

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
545 550 555 560

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

565 570 575
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 580 585 590
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 595 600 605
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 610 615 620

Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
 625 630 635 640
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 645 650 655
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 660 665 670
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 675 680 685

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 690 695 700
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 705 710 715 720
 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 725 730 735
 Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 740 745 750

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 755 760 765
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 770 775 780
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 785 790

<210> 133

<211> 790

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 133

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30
Ile Leu Leu Thr Gln Ser Pro Ala Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu

35 40 45
Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Thr Ser Ile

50 55 60
Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Arg

65 70 75 80
Ser Ser Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

85 90 95
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

100 105 110
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Phe Thr

115 120 125
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val

145 150 155 160
Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val

165 170 175
Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ile Ile

180 185 190
His Trp Val Lys Gln Glu Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr

195 200 205

Phe Asn Pro Tyr Asn His Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly
 210 215 220
 Arg Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu
 225 230 235 240
 Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg
 245 250 255
 Ser Gly Pro Tyr Ala Trp Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val
 260 265 270
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 275 280 285
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly
 290 295 300
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
 325 330 335
 Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr
 340 345 350
 Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 355 360 365
 Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu
 370 375 380
 Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser
 385 390 395 400
 Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 405 410 415
 Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
 420 425 430
 Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 435 440 445
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr

450 455 460
 Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu
 465 470 475 480
 Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
 485 490 495
 Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
 500 505 510
 Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

 515 520 525
 Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
 530 535 540
 Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
 545 550 555 560
 Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
 565 570 575
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu

 580 585 590
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 595 600 605
 Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 610 615 620
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
 625 630 635 640
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln

 645 650 655
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 660 665 670
 Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 675 680 685
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 690 695 700

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp

705 710 715 720

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu

725 730 735

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

740 745 750

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr

755 760 765

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met

770 775 780

Gln Ala Leu Pro Pro Arg

785 790

<210> 134

<211> 805

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 134

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Thr Ser Ile

50 55 60

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Arg

65 70 75 80

Ser Ser Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu
100 105 110

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Phe Thr
115 120 125

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140

Gly Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Arg Gln
145 150 155 160

Ala Arg Val Val Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
165 170 175

Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys
180 185 190

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ile Ile His
195 200 205

Trp Val Lys Gln Glu Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Phe
210 215 220

Asn Pro Tyr Asn His Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Arg
225 230 235 240

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
245 250 255

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
260 265 270

Gly Pro Tyr Ala Trp Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
275 280 285

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
290 295 300

Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Arg Gln Ala Arg
305 310 315 320

Val Val Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
325 330 335

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
340 345 350

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
355 360 365

Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
370 375 380

Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys
385 390 395 400

Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu
405 410 415

Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
420 425 430

Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
435 440 445

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
450 455 460

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
465 470 475 480

Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser
485 490 495

Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
500 505 510

Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr
515 520 525

Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
530 535 540

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
545 550 555 560

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
565 570 575

Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr

580 585 590
Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
595 600 605

Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
610 615 620
Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
625 630 635 640
Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
645 650 655
Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
660 665 670

Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
675 680 685
Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
690 695 700
Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
705 710 715 720
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
725 730 735

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

Ala Leu Pro Pro Arg
805

<210> 135

<211> 805

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 135

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Thr Ser Ile

50 55 60

Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Arg

65 70 75 80

Ser Ser Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu

100 105 110

Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Phe Thr

115 120 125

Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

165 170 175

Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser Val Lys

180 185 190

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ile Ile His

195 200 205

Trp Val Lys Gln Glu Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Tyr Phe
210 215 220

Asn Pro Tyr Asn His Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Arg

225 230 235 240

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ile Ser Thr Ala Tyr Met Glu Leu
245 250 255

Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Ser
260 265 270

Gly Pro Tyr Ala Trp Phe Asp Thr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr
275 280 285

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
325 330 335

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
340 345 350

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr

355 360 365

Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
370 375 380

Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys
385 390 395 400

Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu
405 410 415

Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

420 425 430

Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr
435 440 445

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

450 455 460
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 465 470 475 480
 Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser

 485 490 495
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 500 505 510
 Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr
 515 520 525
 Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 530 535 540
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val

 545 550 555 560
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 565 570 575
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
 580 585 590
 Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
 595 600 605
 Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe

 610 615 620
 Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
 625 630 635 640
 Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
 645 650 655
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 660 665 670
 Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu

 675 680 685
 Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 690 695 700

Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
705 710 715 720
Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
725 730 735
Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
740 745 750
Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
755 760 765
Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
770 775 780
Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
785 790 795 800
Ala Leu Pro Pro Arg
805
<210
> 136
<211> 817
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 136
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
20 25 30
Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
50 55 60
Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly
100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly
180 185 190

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

Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser
225 230 235 240

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser
245 250 255

Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala
260 265 270

Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr
275 280 285

Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Leu Ser
305 310 315 320

Gly Arg Ser Asp Asn His Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly

325 330 335
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
 340 345 350
 Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
 355 360 365

 Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp
 370 375 380
 Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His
 385 390 395 400
 Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser
 405 410 415
 Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser
 420 425 430

 Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly
 435 440 445
 Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 450 455 460
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 465 470 475 480
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 485 490 495

 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 500 505 510
 Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
 515 520 525
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
 530 535 540
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 545 550 555 560

 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
580 585 590

Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
595 600 605

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
610 615 620

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
625 630 635 640

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
645 650 655

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
660 665 670

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
675 680 685

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
690 695 700

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
705 710 715 720

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
725 730 735

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
740 745 750

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
755 760 765

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
770 775 780

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
785 790 795 800

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
805 810 815

Arg

<210> 137

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 137

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln

130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly

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

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

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

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

 420 425 430

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly
435 440 445

Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
450 455 460

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
485 490 495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
500 505 510

Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
515 520 525

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
530 535 540

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
545 550 555 560

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
580 585 590

Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
595 600 605

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
610 615 620

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
625 630 635 640

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
645 650 655

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
660 665 670

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu

675 680 685
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 690 695 700
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
 705 710 715 720
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 725 730 735
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

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

805 810 815
 Arg

<210> 138

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 138

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
 20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

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

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

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

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

Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
325 330 335

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
340 345 350

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp
370 375 380

Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His
385 390 395 400

Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser
405 410 415

Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser
420 425 430

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly
435 440 445

Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
450 455 460

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
485 490 495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
500 505 510

Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
515 520 525

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly

530 535 540
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 545 550 555 560
 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 565 570 575
 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 580 585 590
 Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 595 600 605

 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 610 615 620
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 625 630 635 640
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 645 650 655
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 660 665 670

 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 675 680 685
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 690 695 700
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
 705 710 715 720
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 725 730 735

 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 740 745 750
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 755 760 765
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 770 775 780

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
785 790 795 800

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
805 810 815

Arg

<210> 139

<211> 832

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 139

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
50 55 60

Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly
100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

180 185 190

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly

195 200 205

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

210 215 220

Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro

225 230 235 240

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly

245 250 255

Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu

260 265 270

Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala

275 280 285

Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly

290 295 300

Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

325 330 335

Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

340 345 350

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

355 360 365

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

370 375 380

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val

385 390 395 400
 Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile

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

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

 530 535 540
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile
 545 550 555 560
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 565 570 575
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 580 585 590
 Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile

 595 600 605
 Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
 610 615 620
 Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
 625 630 635 640

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
645 650 655
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
660 665 670
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
675 680 685
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
690 695 700
Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
705 710 715 720
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
725 730 735
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
740 745 750
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
755 760 765
Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
770 775 780
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
785 790 795 800
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
805 810 815
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
820 825 830
<210> 140
<211> 817
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 140

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln

130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser

225 230 235 240

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser

245 250 255
Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala

260 265 270
Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr

275 280 285
Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

290 295 300
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly

305 310 315 320
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

325 330 335
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

340 345 350
Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu

355 360 365
Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp

370 375 380
Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His

385 390 395 400
Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser

405 410 415
Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser

420 425 430
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly

435 440 445
Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val

450 455 460
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

465 470 475 480
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr

485 490 495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 500 505 510
 Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
 515 520 525
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
 530 535 540
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 545 550 555 560
 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 565 570 575
 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 580 585 590
 Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 595 600 605
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 610 615 620
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 625 630 635 640
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 645 650 655
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 660 665 670
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 675 680 685
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 690 695 700
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
 705 710 715 720
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 725 730 735
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly

740 745 750
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
755 760 765
Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu

770 775 780
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
785 790 795 800
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
805 810 815
Arg

<210> 141

<211> 822

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400

> 141

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

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

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

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
355 360 365

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr
370 375 380

Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp
385 390 395 400

Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu
405 410 415

Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser
420 425 430

Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
435 440 445

Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
450 455 460

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
485 490 495

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu
500 505 510

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
515 520 525

Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
530 535 540

Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
545 550 555 560

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
565 570 575

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
580 585 590

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro

595 600 605
 Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
 610 615 620
 Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
 625 630 635 640

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly
 645 650 655
 Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
 660 665 670
 Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
 675 680 685
 Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
 690 695 700

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
 705 710 715 720
 Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
 725 730 735
 Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
 740 745 750
 Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
 755 760 765

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
 770 775 780
 Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
 785 790 795 800
 Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
 805 810 815
 Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 820

<210> 142

<211> 821

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 142

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala

115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Arg

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser Leu

180 185 190

Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp

195 200 205

Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala
210 215 220

Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala
225 230 235 240

Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu
245 250 255

Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala
260 265 270

Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr
275 280 285

Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
290 295 300

Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Gly Gly Gly
305 310 315 320

Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Arg Gln Ala Arg
325 330 335

Val Val Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
340 345 350

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
355 360 365

Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr
370 375 380

Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile
385 390 395 400

Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys
405 410 415

Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu
420 425 430

Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala
435 440 445

Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr

450 455 460
 Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln
 485 490 495

 Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser
 500 505 510
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 515 520 525
 Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr
 530 535 540
 Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 545 550 555 560

 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
 565 570 575
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 580 585 590
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
 595 600 605
 Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
 610 615 620

 Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
 625 630 635 640
 Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
 645 650 655
 Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
 660 665 670
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 675 680 685

 Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 690 695 700

Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 705 710 715 720
 Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 725 730 735
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 740 745 750

Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 755 760 765
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 770 775 780
 Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 785 790 795 800
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln
 805 810 815

Ala Leu Pro Pro Arg
 820

<210> 143

<211> 821

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 143

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

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

305 310 315 320
 Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Ser Ala Arg
 325 330 335
 Val Val Asn Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 340 345 350
 Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu

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

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

 485 490 495
 Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser
 500 505 510
 Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln
 515 520 525
 Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr
 530 535 540
 Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

 545 550 555 560

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val
 565 570 575
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly
 580 585 590
 Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr
 595 600 605
 Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala
 610 615 620
 Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe
 625 630 635 640
 Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val
 645 650 655
 Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys
 660 665 670
 Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr
 675 680 685
 Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu
 690 695 700
 Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro
 705 710 715 720
 Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly
 725 730 735
 Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro
 740 745 750
 Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr
 755 760 765
 Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly
 770 775 780
 Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln
 785 790 795 800
 Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln

805 810 815

Ala Leu Pro Pro Arg

820

<210> 144

<211> 816

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 144

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala

115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly

145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu

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

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

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

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

Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val
420 425 430

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr
435 440 445

Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
450 455 460

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
485 490 495

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
500 505 510

Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
515 520 525

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile
530 535 540

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
545 550 555 560

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
565 570 575

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
580 585 590

Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
595 600 605

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
610 615 620

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
625 630 635 640

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
645 650 655

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile

660					665					670						
Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln	Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	
675					680					685						
Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu	Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	
690					695					700						
Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala	Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	
705					710					715					720	
Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu	Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	
725					730					735						
Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp	Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	
740					745					750						
Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	
755					760					765						
Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile	Gly	Met	Lys	Gly	Glu	Arg	
770					775					780						
Arg	Arg	Gly	Lys	Gly	His	Asp	Gly	Leu	Tyr	Gln	Gly	Leu	Ser	Thr	Ala	
785					790					795					800	
Thr	Lys	Asp	Thr	Tyr	Asp	Ala	Leu	His	Met	Gln	Ala	Leu	Pro	Pro	Arg	
805					810					815						
<210> 145																
<211> 816																
<212> PRT																
<213> Artificial Sequence																
<220><221> source																
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"																
<400> 145																
Met	Ala	Leu	Pro	Val	Thr	Ala	Leu	Leu	Leu	Pro	Leu	Ala	Leu	Leu	Leu	
1					5					10					15	
His	Ala	Ala	Arg	Pro	Gly	Tyr	Pro	Tyr	Asp	Val	Pro	Asp	Tyr	Ala	Asp	
20					25					30						

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

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

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

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

275 280 285
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 290 295 300
 Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu Asp Ser Thr Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Ser Pro Met Ala Lys Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 325 330 335
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
 340 345 350

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

 Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val
 420 425 430
 Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr
 435 440 445
 Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
 450 455 460
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 465 470 475 480

 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 485 490 495
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 500 505 510
 Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 515 520 525

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile
530 535 540

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
545 550 555 560

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
565 570 575

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
580 585 590

Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
595 600 605

Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
610 615 620

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
625 630 635 640

Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
645 650 655

Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
660 665 670

Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
675 680 685

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
690 695 700

Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
705 710 715 720

Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
725 730 735

Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
740 745 750

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
755 760 765

Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg

770 775 780
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
785 790 795 800

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
805 810 815

<210> 146

<211> 778

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 146

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp
20 25 30

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

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala
100 105 110
Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala
115 120 125
Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

145 150 155 160
 Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser
 165 170 175
 Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr
 180 185 190
 Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile
 195 200 205
 Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp
 210 215 220

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

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

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

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile
405 410 415

Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
435 440 445

Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu
450 455 460

Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr
465 470 475 480

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile
485 490 495

Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly
500 505 510

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro
515 520 525

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp
530 535 540

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala
545 550 555 560

Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser
565 570 575

Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr
580 585 590

Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala
595 600 605

Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys
610 615 620

Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met
625 630 635 640

Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe

645 650 655
Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg
660 665 670

Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn
675 680 685

Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg
690 695 700

Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro
705 710 715 720

Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala
725 730 735

Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His
740 745 750

Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp
755 760 765

Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
770 775

<210> 147

<211> 768

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 147

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp
20 25 30

Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly
35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

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

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

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

 Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly
 260 265 270
 Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 275 280 285
 Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
 290 295 300

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
305 310 315 320

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val
325 330 335

Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile
340 345 350

Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met
355 360 365

Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val
370 375 380

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr
385 390 395 400

Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
420 425 430

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
435 440 445

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
450 455 460

Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
465 470 475 480

Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile
485 490 495

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
500 505 510

Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
515 520 525

Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
530 535 540

Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile

545 550 555 560
Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
565 570 575

Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
580 585 590
Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
595 600 605
Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
610 615 620
Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
625 630 635 640

Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
645 650 655
Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
660 665 670
Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
675 680 685
Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
690 695 700

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
705 710 715 720
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
725 730 735
Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
740 745 750
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
755 760 765

<210> 148

<211> 758

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 148

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu

50 55 60

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr

65 70 75 80

Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser

85 90 95

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala

100 105 110

Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala

115 120 125

Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

145 150 155 160

Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser

165 170 175

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

180 185 190

Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile

195 200 205

Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp

210 215 220

Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr
225 230 235 240

Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys
245 250 255

Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly
260 265 270

Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
275 280 285

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
290 295 300

Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr
305 310 315 320

Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp
325 330 335

Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu
340 345 350

Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser
355 360 365

Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
370 375 380

Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
385 390 395 400

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
420 425 430

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu
435 440 445

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
450 455 460

Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser

465						470						475						480
Thr	Arg	Ala	Ile	Gly	Ile	Pro	Asp	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly			
					485						490						495	
Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Arg	Leu	Glu	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala			
					500						505						510	
Val	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Gly	Ser	Ser	Pro	Trp	Thr	Phe	Gly	Gln			
					515						520						525	
Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Thr	Thr	Thr	Pro	Ala	Pro	Arg	Pro	Pro			
					530						535						540	
Thr	Pro	Ala	Pro	Thr	Ile	Ala	Ser	Gln	Pro	Leu	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu			
545						550						555						560
Ala	Cys	Arg	Pro	Ala	Ala	Gly	Gly	Ala	Val	His	Thr	Arg	Gly	Leu	Asp			
					565						570						575	
Phe	Ala	Cys	Asp	Ile	Tyr	Ile	Trp	Ala	Pro	Leu	Ala	Gly	Thr	Cys	Gly			
					580						585						590	
Val	Leu	Leu	Leu	Ser	Leu	Val	Ile	Thr	Leu	Tyr	Cys	Lys	Arg	Gly	Arg			
					595						600						605	
Lys	Lys	Leu	Leu	Tyr	Ile	Phe	Lys	Gln	Pro	Phe	Met	Arg	Pro	Val	Gln			
					610						615						620	
Thr	Thr	Gln	Glu	Glu	Asp	Gly	Cys	Ser	Cys	Arg	Phe	Pro	Glu	Glu	Glu			
625						630						635						640
Glu	Gly	Gly	Cys	Glu	Leu	Arg	Val	Lys	Phe	Ser	Arg	Ser	Ala	Asp	Ala			
					645						650						655	
Pro	Ala	Tyr	Gln	Gln	Gly	Gln	Asn	Gln	Leu	Tyr	Asn	Glu	Leu	Asn	Leu			
					660						665						670	
Gly	Arg	Arg	Glu	Glu	Tyr	Asp	Val	Leu	Asp	Lys	Arg	Arg	Gly	Arg	Asp			
					675						680						685	
Pro	Glu	Met	Gly	Gly	Lys	Pro	Arg	Arg	Lys	Asn	Pro	Gln	Glu	Gly	Leu			
					690						695						700	
Tyr	Asn	Glu	Leu	Gln	Lys	Asp	Lys	Met	Ala	Glu	Ala	Tyr	Ser	Glu	Ile			
705						710						715						720

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
725 730 735
Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
740 745 750

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
755

<210> 149

<211> 807

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 149

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
50 55 60

Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

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

385 390 395 400
 Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe
 405 410 415
 Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe

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

 485 490 495
 Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp
 500 505 510
 Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
 515 520 525
 Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 530 535 540
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe

 545 550 555 560
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 565 570 575
 Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
 580 585 590
 Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
 595 600 605
 Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu

 610 615 620
 Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
 625 630 635 640

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
645 650 655
Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
660 665 670
Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
675 680 685
Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
690 695 700
Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
705 710 715 720
Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
725 730 735
Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
740 745 750
Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
755 760 765
Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
770 775 780
Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
785 790 795 800
Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
805

<210> 150

<211> 802

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 150

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
50 55 60

Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly
100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly
180 185 190

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

Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser
225 230 235 240

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser
245 250 255

Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala

260 265 270
 Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr
 275 280 285
 Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 290 295 300

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

 Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile
 370 375 380
 His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val
 385 390 395 400
 Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr
 405 410 415
 Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly
 420 425 430

 Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr
 435 440 445
 Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
 465 470 475 480
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 485 490 495

 Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro
 500 505 510

Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile
515 520 525

Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
530 535 540

Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys
545 550 555 560

Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val
565 570 575

Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro
580 585 590

Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro
595 600 605

Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp
610 615 620

Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu
625 630 635 640

Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu
645 650 655

Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu
660 665 670

Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys
675 680 685

Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln
690 695 700

Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu
705 710 715 720

Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly
725 730 735

Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu
740 745 750

Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly

755 760 765
 Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser
 770 775 780
 Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro
 785 790 795 800
 Pro Arg

<210> 151

<211> 797

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 151

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

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

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln

130 135 140
 Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
 145 150 155 160
 Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly
 180 185 190

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

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

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

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

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser
 465 470 475 480
 Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr
 485 490 495
 Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 500 505 510

 Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg
 515 520 525
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
 530 535 540
 Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser
 545 550 555 560
 Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr
 565 570 575

 Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln
 580 585 590
 Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala
 595 600 605
 Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala
 610 615 620
 Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr

625 630 635 640

 Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln
 645 650 655
 Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser
 660 665 670
 Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys
 675 680 685
 Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln
 690 695 700

 Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu
 705 710 715 720
 Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg
 725 730 735
 Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met
 740 745 750
 Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly
 755 760 765

 Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp
 770 775 780
 Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 785 790 795

 <210> 152
 <211> 792
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 152
 Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15

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

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

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

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

260 265 270
 Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr
 275 280 285
 Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 290 295 300
 Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys
 325 330 335

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

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

 Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser
 465 470 475 480
 Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala
 485 490 495
 Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly
 500 505 510

Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly
515 520 525

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp
530 535 540

Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe
545 550 555 560

Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg
565 570 575

Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg
580 585 590

Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly
595 600 605

Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr
610 615 620

Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg
625 630 635 640

Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro
645 650 655

Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu
660 665 670

Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala
675 680 685

Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu
690 695 700

Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly
705 710 715 720

Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu
725 730 735

Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser
740 745 750

Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly

755 760 765
 Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu
 770 775 780

His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

785 790

<210> 153

<211> 822

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 153

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln

130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

145 150 155 160
 Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 165 170 175
 Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 180 185 190
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly
 195 200 205
 Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly
 210 215 220

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

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

 Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser
 355 360 365
 Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr
 370 375 380
 Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp
 385 390 395 400

Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu
405 410 415

Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser
420 425 430

Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
435 440 445

Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly
450 455 460

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr
485 490 495

Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu
500 505 510

Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr
515 520 525

Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser
530 535 540

Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
545 550 555 560

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala
565 570 575

Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln
580 585 590

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro
595 600 605

Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu
610 615 620

Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp
625 630 635 640

Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly

645 650 655
Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg
660 665 670

Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln
675 680 685

Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu
690 695 700

Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala
705 710 715 720

Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu
725 730 735

Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp
740 745 750

Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu
755 760 765

Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile
770 775 780

Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr
785 790 795 800

Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met
805 810 815

Gln Ala Leu Pro Pro Arg
820

<210> 154

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 154

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu

1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

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

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

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

 210 215 220
 Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro
 225 230 235 240
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly
 245 250 255

Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu
260 265 270

Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala
275 280 285

Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly
290 295 300

Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly
325 330 335

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
340 345 350

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp
370 375 380

Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His
385 390 395 400

Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser
405 410 415

Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser
420 425 430

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly
435 440 445

Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
450 455 460

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
485 490 495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser

500 505 510
 Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
 515 520 525
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly

 530 535 540
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 545 550 555 560
 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 565 570 575
 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 580 585 590
 Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

 595 600 605
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 610 615 620
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 625 630 635 640
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 645 650 655
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

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

 725 730 735
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 740 745 750

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
755 760 765

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
770 775 780

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr

785 790 795 800
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
805 810 815

Arg

<210> 155

<211> 812

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 155

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
50 55 60

Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly
100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
180 185 190

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly
210 215 220

Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro
225 230 235 240

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser Gly
245 250 255

Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser Glu
260 265 270

Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala
275 280 285

Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly
290 295 300

Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly
325 330 335

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro
340 345 350

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

355 360 365
 Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala
 370 375 380
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr
 385 390 395 400

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

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

 Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe
 530 535 540
 Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
 545 550 555 560
 Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
 565 570 575
 Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
 580 585 590

 Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
 595 600 605

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
 610 615 620
 His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
 625 630 635 640
 Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
 645 650 655

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

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

 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr
 785 790 795 800
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 805 810

 <210> 156
 <211> 807
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 156

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu
20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
50 55 60

Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly
100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
180 185 190

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly Gly
195 200 205

Leu Val Lys Pro Glu Gly Ser Leu Thr Leu Thr Cys Thr Ala Ser Gly
210 215 220

Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro

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

 Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala Ala
 275 280 285
 Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr Gly
 290 295 300
 Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 325 330 335

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

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

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
 465 470 475 480

Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr
485 490 495

Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp
500 505 510

Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
515 520 525

Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
530 535 540

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
545 550 555 560

Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
565 570 575

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
580 585 590

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
595 600 605

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
610 615 620

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
625 630 635 640

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
645 650 655

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
660 665 670

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
675 680 685

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
690 695 700

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
705 710 715 720

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg

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

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
 785 790 795 800
 Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 805

<210> 157

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 157

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

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

85 90 95
 Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110
 Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 115 120 125
 Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln
 130 135 140
 Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

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

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

 275 280 285
 Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 290 295 300
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Ser Ser Pro Leu Gly Leu
 305 310 315 320
 Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala
 325 330 335
 Lys Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

 340 345 350

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
355 360 365
Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp
370 375 380
Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His
385 390 395 400
Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser
405 410 415
Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser
420 425 430
Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly
435 440 445
Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
450 455 460
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
485 490 495
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
500 505 510
Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
515 520 525
Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
530 535 540
Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
545 550 555 560
Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
565 570 575
Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
580 585 590
Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr

595 600 605
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 610 615 620
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 625 630 635 640
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 645 650 655
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

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

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

785 790 795 800
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 805 810 815
 Arg

<210> 158

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 158

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln

130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly

180 185 190

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

195 200 205

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

 Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr
 275 280 285
 Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 290 295 300
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro
 305 310 315 320
 Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala
 325 330 335

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

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

450 455 460
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 465 470 475 480
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 485 490 495
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 500 505 510
 Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
 515 520 525
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
 530 535 540
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 545 550 555 560
 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 565 570 575
 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 580 585 590
 Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 595 600 605
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 610 615 620
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 625 630 635 640
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 645 650 655
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 660 665 670
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 675 680 685
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 690 695 700

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
705 710 715 720

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
725 730 735

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
740 745 750

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
755 760 765

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
770 775 780

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
785 790 795 800

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
805 810 815

Arg

<210> 159

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 159

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30
Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln

130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser

225 230 235 240

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser

245 250 255

Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala

260 265 270

Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr

275 280 285

Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

290 295 300

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Pro Leu Gly Val

305 310 315 320
 Arg Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala

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

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

 450 455 460
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 465 470 475 480
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 485 490 495
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 500 505 510
 Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly

 515 520 525
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
 530 535 540
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 545 550 555 560

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 565 570 575
 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 580 585 590
 Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 595 600 605
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 610 615 620
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 625 630 635 640
 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 645 650 655
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 660 665 670
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 675 680 685
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 690 695 700
 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
 705 710 715 720
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 725 730 735
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 740 745 750
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 755 760 765
 Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 770 775 780
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 785 790 795 800
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro

805

810

815

Arg

<210> 160

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400

> 160

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln

130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly
 180 185 190

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

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

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

 Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His
 385 390 395 400
 Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser
 405 410 415

Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser
420 425 430

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly
435 440 445

Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
450 455 460

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
485 490 495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
500 505 510

Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
515 520 525

Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
530 535 540

Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
545 550 555 560

Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
580 585 590

Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
595 600 605

Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
610 615 620

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
625 630 635 640

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
645 650 655

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr

660 665 670
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 675 680 685
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 690 695 700

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
 705 710 715 720
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 725 730 735
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 740 745 750
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 755 760 765

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 770 775 780
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 785 790 795 800
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 805 810 815
 Arg

<210> 161

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 161

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30
 Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 35 40 45
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala
 50 55 60

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

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

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

 Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala
 260 265 270

Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr
275 280 285

Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Ser Val His Met Pro
305 310 315 320

Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Gly Ser Arg Gln Ala Arg Val Val
325 330 335

Asn Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
340 345 350

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp
370 375 380

Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His
385 390 395 400

Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser
405 410 415

Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser
420 425 430

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly
435 440 445

Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
450 455 460

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
465 470 475 480

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
485 490 495

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
500 505 510

Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly

515 520 525
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
 530 535 540
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 545 550 555 560
 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 565 570 575

 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 580 585 590
 Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 595 600 605
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 610 615 620
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 625 630 635 640

 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 645 650 655
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 660 665 670
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 675 680 685
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 690 695 700

 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
 705 710 715 720
 Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
 725 730 735
 Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
 740 745 750
 Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
 755 760 765

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
 770 775 780
 Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
 785 790 795 800
 Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
 805 810 815
 Arg

<210> 162

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 162

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

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

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

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

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

 Arg Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Gln Ala Arg Val Val
 325 330 335
 Asn Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
 340 345 350
 Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
 355 360 365
 Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp

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

 Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 450 455 460
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 465 470 475 480
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 485 490 495
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 500 505 510

 Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
 515 520 525
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
 530 535 540
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 545 550 555 560
 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 565 570 575

 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 580 585 590
 Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 595 600 605
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 610 615 620

Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
625 630 635 640

Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
645 650 655

Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
660 665 670

Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
675 680 685

Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
690 695 700

Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
705 710 715 720

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
725 730 735

Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
740 745 750

Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
755 760 765

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
770 775 780

Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
785 790 795 800

Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
805 810 815

Arg

<210> 163

<211> 817

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 163

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln

130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly

180 185 190

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

195 200 205

Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala

210 215 220

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser
 225 230 235 240
 Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser
 245 250 255

Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala
 260 265 270

Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr
 275 280 285

Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
 290 295 300

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 305 310 315 320

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 325 330 335

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu
 340 345 350

Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp
 370 375 380

Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His
 385 390 395 400

Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser
 405 410 415

Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser
 420 425 430

Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly
 435 440 445

Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val
 450 455 460

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

465 470 475 480
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr
 485 490 495
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser
 500 505 510

 Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly
 515 520 525
 Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly
 530 535 540
 Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
 545 550 555 560
 Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln
 565 570 575

 Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu
 580 585 590
 Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr
 595 600 605
 Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala
 610 615 620
 Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile
 625 630 635 640

 Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser
 645 650 655
 Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr
 660 665 670
 Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu
 675 680 685
 Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu
 690 695 700

 Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln
 705 710 715 720

Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu
725 730 735
Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly
740 745 750
Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln
755 760 765

Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu
770 775 780
Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr
785 790 795 800
Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro
805 810 815

Arg

<210> 164

<211> 807

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 164

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

Ser Val Ser Glu Pro Val Gly Gly Ser Val Thr Ile Lys Cys Gln Ala
65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly
85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly
100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu
115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln
130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val
145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly
180 185 190

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

Gly Val Ser Phe Ser Ser Ser Tyr Trp Ile Tyr Trp Val Arg Gln Ala
210 215 220

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Ile Ala Cys Ile Tyr Thr Gly Ser Ser
225 230 235 240

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Ser Trp Ala Lys Gly Arg Phe Thr Val Ser
245 250 255

Glu Thr Ser Ser Thr Thr Val Thr Leu Gln Met Thr Ser Leu Thr Ala
260 265 270

Ala Asp Thr Ala Thr Tyr Phe Cys Ala Arg Ala Ser Ala Trp Thr Tyr
275 280 285

Gly Met Asp Leu Trp Gly Pro Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
290 295 300

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

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

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

 Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 450 455 460
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu
 465 470 475 480
 Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr
 485 490 495
 Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp
 500 505 510

 Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala
 515 520 525
 Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 530 535 540
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe
 545 550 555 560
 Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly
 565 570 575

Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro
580 585 590

Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro
595 600 605

Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu
610 615 620

Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys
625 630 635 640

Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly
645 650 655

Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val
660 665 670

Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu
675 680 685

Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp
690 695 700

Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn
705 710 715 720

Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg
725 730 735

Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly
740 745 750

Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu
755 760 765

Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu
770 775 780

Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His
785 790 795 800

Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
805

<210> 165

<211> 797

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 165

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Lys Pro Ile Pro Asn Pro Leu Leu Gly Leu

20 25 30

Asp Ser Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Thr Pro Ala

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Gln Ser Phe Tyr Asn Leu Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly

85 90 95

Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Asp Ala Ser Asp Leu Ala Ser Gly

100 105 110

Val Pro Ser Arg Phe Lys Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu

115 120 125

Thr Ile Ser Asp Leu Glu Cys Ala Asp Ala Ala Ala Tyr Tyr Cys Gln

130 135 140

Ser Ala Asp Gly Ser Ser Tyr Ala Phe Gly Gly Gly Thr Glu Val Val

145 150 155 160

Val Lys Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gln Leu Glu Glu Ser Gly Gly

180 185 190

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

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

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

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

450

455

460

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

465

470

475

480

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

485

490

495

Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg

500

505

510

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

515

520

525

Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg

530

535

540

Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser

545

550

555

560

Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr

565

570

575

Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln

580

585

590

Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala

595

600

605

Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala

610

615

620

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

625

630

635

640

Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln

645

650

655

Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser

660

665

670

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

675

680

685

Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln

690 695 700
Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu

705 710 715 720
Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg

725 730 735
Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met

740 745 750
Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly

755 760 765
Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp

770 775 780
Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg

785 790 795

<210> 166

<211> 660

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 166

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gln

20 25 30

Phe Ser Val Leu Gly Pro Ser Gly Pro Ile Leu Ala Met Val Gly Glu

35 40 45

Asp Ala Asp Leu Pro Cys His Leu Phe Pro Thr Met Ser Ala Glu Thr

50 55 60

Met Glu Leu Lys Trp Val Ser Ser Ser Leu Arg Gln Val Val Asn Val

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Leu Arg Ile His Asn Val Thr Ala Ser Asp Ser Gly Lys Tyr Leu Cys

115 120 125

Tyr Phe Gln Asp Gly Asp Phe Tyr Glu Lys Ala Leu Val Glu Leu Lys

130 135 140

Val Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

165 170 175

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

180 185 190

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

195 200 205

Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser

210 215 220

Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

225 230 235 240

Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser

245 250 255

Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg

260 265 270

Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg

275 280 285

Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met

290 295 300

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

305 310 315 320

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

325 330 335
Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys

340 345 350
Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln

355 360 365
Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg

370 375 380
Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

385 390 395 400
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr

405 410 415
Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr

420 425 430
Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro

435 440 445
Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys

450 455 460
Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala

465 470 475 480
Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu

485 490 495
Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys

500 505 510
Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr

515 520 525
Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly

530 535 540
Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala

545 550 555 560
Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg

565 570 575

Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu
580 585 590

Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn

595 600 605
Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met
610 615 620

Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly
625 630 635 640

Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala
645 650 655

Leu Pro Pro Arg
660

<210> 167

<211> 656

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 167

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Ala
20 25 30

Leu Gly Ser Asp Leu His Val Asp Val Lys Gly Tyr Lys Asp Gly Gly
35 40 45

Ile His Leu Glu Cys Arg Ser Thr Gly Trp Tyr Pro Gln Pro Gln Ile
50 55 60

Gln Trp Ser Asn Asn Lys Gly Glu Asn Ile Pro Thr Val Glu Ala Pro
65 70 75 80

Val Val Ala Asp Gly Val Gly Leu Tyr Ala Val Ala Ala Ser Val Ile
85 90 95

Met Arg Gly Ser Ser Gly Glu Gly Val Ser Cys Thr Ile Arg Ser Ser
100 105 110

Leu Leu Gly Leu Glu Lys Thr Ala Ser Ile Ser Ile Ala Asp Pro Phe
115 120 125

Phe Arg Ser Ala Gln Arg Trp Ile Ala Ala Leu Ala Gly Thr Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
165 170 175

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
180 185 190

Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr
195 200 205

Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val
210 215 220

Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile
225 230 235 240

Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met
245 250 255

Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val
260 265 270

Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr
275 280 285

Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser
290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
305 310 315 320

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
325 330 335

Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln

340 345 350
 Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 355 360 365

 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile
 370 375 380
 Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 385 390 395 400
 Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln
 405 410 415
 Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile
 420 425 430

 Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile
 435 440 445
 Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala
 450 455 460
 Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr
 465 470 475 480
 Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu
 485 490 495

 Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile
 500 505 510
 Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp
 515 520 525
 Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu
 530 535 540
 Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly
 545 550 555 560

 Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr
 565 570 575
 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 580 585 590

Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys
595 600 605
Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
610 615 620

Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
625 630 635 640
Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
645 650 655

<210> 168

<211> 771

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 168

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu
1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gln
20 25 30

Phe Ser Val Leu Gly Pro Ser Gly Pro Ile Leu Ala Met Val Gly Glu
35 40 45

Asp Ala Asp Leu Pro Cys His Leu Phe Pro Thr Met Ser Ala Glu Thr
50 55 60

Met Glu Leu Lys Trp Val Ser Ser Ser Leu Arg Gln Val Val Asn Val
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Gly Lys Glu Val Glu Asp Arg Gln Ser Ala Pro Tyr Arg
85 90 95

Gly Arg Thr Ser Ile Leu Arg Asp Gly Ile Thr Ala Gly Lys Ala Ala
100 105 110

Leu Arg Ile His Asn Val Thr Ala Ser Asp Ser Gly Lys Tyr Leu Cys
115 120 125

Tyr Phe Gln Asp Gly Asp Phe Tyr Glu Lys Ala Leu Val Glu Leu Lys
130 135 140

Val Ala Ala Leu Gly Ser Asp Leu His Val Asp Val Lys Gly Tyr Lys
145 150 155 160

Asp Gly Gly Ile His Leu Glu Cys Arg Ser Thr Gly Trp Tyr Pro Gln
165 170 175

Pro Gln Ile Gln Trp Ser Asn Asn Lys Gly Glu Asn Ile Pro Thr Val
180 185 190

Glu Ala Pro Val Val Ala Asp Gly Val Gly Leu Tyr Ala Val Ala Ala
195 200 205

Ser Val Ile Met Arg Gly Ser Ser Gly Glu Gly Val Ser Cys Thr Ile
210 215 220

Arg Ser Ser Leu Leu Gly Leu Glu Lys Thr Ala Ser Ile Ser Ile Ala
225 230 235 240

Asp Pro Phe Phe Arg Ser Ala Gln Arg Trp Ile Ala Ala Leu Ala Gly
245 250 255

Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val
290 295 300

Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu
305 310 315 320

Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp
325 330 335

Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg
340 345 350

Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg
355 360 365

Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu

370 375 380
 Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser
 385 390 395 400

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

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

 Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys
 530 535 540
 Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala
 545 550 555 560
 Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg
 565 570 575
 Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys
 580 585 590

 Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu
 595 600 605
 Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu
 610 615 620

Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln
625 630 635 640
Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro Glu Glu Glu Glu Gly Gly
645 650 655

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

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

<210> 169
<211> 908
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<
223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 169
Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15
His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala Gly
20 25 30

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

275 280 285
 Thr Leu Val Gly Pro Lys Ala Glu Gly Lys Val Thr Trp Phe Asp Gly
 290 295 300
 Asp Leu Lys Arg Pro Cys Glu Pro Asn Tyr Arg Leu Arg His Glu Cys

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

 370 375 380
 Thr Asn Gly Asn Tyr Asp Ser Lys Ile Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 385 390 395 400
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 420 425 430
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro

 435 440 445
 Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser
 450 455 460
 Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala
 465 470 475 480
 Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr
 485 490 495
 Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr

 500 505 510
 Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp
 515 520 525

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe
530 535 540

Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
545 550 555 560

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
565 570 575

Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro
580 585 590

Gly Glu Arg Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser
595 600 605

Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu
610 615 620

Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe
625 630 635 640

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu
645 650 655

Glu Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser
660 665 670

Pro Trp Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr
675 680 685

Pro Ala Pro Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro
690 695 700

Leu Ser Leu Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val
705 710 715 720

His Thr Arg Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro
725 730 735

Leu Ala Gly Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu
740 745 750

Tyr Cys Lys Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro
755 760 765

Phe Met Arg Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys

770 775 780
 Arg Phe Pro Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe
 785 790 795 800
 Ser Arg Ser Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu
 805 810 815
 Tyr Asn Glu Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp

820 825 830
 Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys Pro Arg Arg Lys
 835 840 845
 Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys Asp Lys Met Ala
 850 855 860
 Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg Arg Arg Gly Lys
 865 870 875 880
 Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala Thr Lys Asp Thr

885 890 895
 Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 900 905

<210> 170

<211> 745

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 170

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu
 1 5 10 15
 His Ala Ala Arg Pro Gly Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala His

20 25 30
 Asp Ala Cys Ile Pro Val Val Gly Lys Ile Gly Thr Asn Val Thr Leu
 35 40 45
 Asn Ala Val Asp Phe His Pro Gly Asp His Val Arg Trp Ser Tyr Gly

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

Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro Ala Gly Gln Gly
305 310 315 320
Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val Thr Asn His Asn
325 330 335
Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp Thr Ser Arg Thr
340 345 350
Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val
355 360 365
Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala Phe Asp Ile Trp
370 375 380
Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
385 390 395 400
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile
405 410 415
Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg
420 425 430
Ser Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Phe Thr Ser Asn Tyr Leu
435 440 445
Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr
450 455 460
Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
465 470 475 480
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg Leu Glu Pro Glu
485 490 495
Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Gly Ser Ser Pro Trp Thr
500 505 510
Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Thr Thr Thr Pro Ala Pro
515 520 525
Arg Pro Pro Thr Pro Ala Pro Thr Ile Ala Ser Gln Pro Leu Ser Leu
530 535 540
Arg Pro Glu Ala Cys Arg Pro Ala Ala Gly Gly Ala Val His Thr Arg

545 550 555 560
 Gly Leu Asp Phe Ala Cys Asp Ile Tyr Ile Trp Ala Pro Leu Ala Gly
 565 570 575
 Thr Cys Gly Val Leu Leu Leu Ser Leu Val Ile Thr Leu Tyr Cys Lys
 580 585 590
 Arg Gly Arg Lys Lys Leu Leu Tyr Ile Phe Lys Gln Pro Phe Met Arg

 595 600 605
 Pro Val Gln Thr Thr Gln Glu Glu Asp Gly Cys Ser Cys Arg Phe Pro
 610 615 620
 Glu Glu Glu Glu Gly Gly Cys Glu Leu Arg Val Lys Phe Ser Arg Ser
 625 630 635 640
 Ala Asp Ala Pro Ala Tyr Gln Gln Gly Gln Asn Gln Leu Tyr Asn Glu
 645 650 655
 Leu Asn Leu Gly Arg Arg Glu Glu Tyr Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg

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

 725 730 735
 Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 740 745
 <210> 171
 <211> 245
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 171

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Asn Ile Gly Thr Ser

20 25 30

Ile Gln Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu Ile

35 40 45

Arg Ser Ser Ser Glu Ser Ile Ser Gly Ile Pro Ser Arg Phe Ser Gly

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Val Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Thr Trp Pro Phe

85 90 95

Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala Ser

130 135 140

Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr Ile

145 150 155 160

Ile His Trp Val Lys Gln Glu Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly

165 170 175

Tyr Phe Asn Pro Tyr Asn His Gly Thr Lys Tyr Asn Glu Lys Phe Lys

180 185 190

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

195 200 205

Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Thr Val Ser Ser

245

<210> 172

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 172

Gly Ser Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys

20 25

<210> 173

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 173

Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys

20 25

<210> 174

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 174

Gly Gly Ser Pro Leu Gly Val Arg Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Pro Met Ala Lys Lys

20 25

<210> 175

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 175

Gly Gly Ser Ser Pro Leu Gly Leu Ala Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Arg Gln Ala Arg Val Val Asn Gly

20 25

<210> 176

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 176

Gly Gly Ser Val His Met Pro Leu Gly Phe Leu Gly Pro Gly Gly Gly

1 5 10 15

Ser Arg Gln Ala Arg Val Val Asn Gly

20 25

<210> 177

<211> 25

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 177
 Gly Gly Ser Pro Leu Gly Val Arg Gly Lys Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 1 5 10 15
 Ser Arg Gln Ala Arg Val Val Asn Gly
 20 25

<210> 178
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"

<400> 178
 Gly Gly Gly Gly Ser
 1 5

<210> 179
 <211> 16
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 peptide"
 <400> 179

Glu Leu Pro Thr Gln Gly Thr Phe Ser Asn Val Ser Thr Asn Val Ser
 1 5 10 15

<210> 180
 <211> 528
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 180

Met Ala Leu Pro Val Thr Ala Leu Leu Leu Pro Leu Ala Leu Leu Leu

1 5 10 15

His Ala Ala Arg Pro Gly Gly Gly Gly Ser Cys Pro Tyr Ser Asn Pro

20 25 30

Ser Leu Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Gly Ser Ile Ser Tyr Tyr Ser Trp Thr Trp Val Arg Gln Pro

65 70 75 80

Ala Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Arg Ile His Ile Ser Gly Val

85 90 95

Thr Asn His Asn Pro Ser Leu Lys Ser Arg Val Ser Met Ser Ile Asp

100 105 110

Thr Ser Arg Thr Gln Phe Ser Leu Arg Leu Thr Ser Val Thr Ala Ala

115 120 125

Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Ser Gly Gly Thr Tyr Ser Ala

130 135 140

Phe Asp Ile Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg

210 215 220

Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Thr Arg Ala Ile Gly Ile Pro Asp Arg
 225 230 235 240
 Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Arg
 245 250 255

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

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

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

 Asp Val Leu Asp Lys Arg Arg Gly Arg Asp Pro Glu Met Gly Gly Lys
 450 455 460
 Pro Arg Arg Lys Asn Pro Gln Glu Gly Leu Tyr Asn Glu Leu Gln Lys

465 470 475 480
 Asp Lys Met Ala Glu Ala Tyr Ser Glu Ile Gly Met Lys Gly Glu Arg
 485 490 495
 Arg Arg Gly Lys Gly His Asp Gly Leu Tyr Gln Gly Leu Ser Thr Ala
 500 505 510

Thr Lys Asp Thr Tyr Asp Ala Leu His Met Gln Ala Leu Pro Pro Arg
 515 520 525

<210> 181

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 181

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Ser
 1 5 10 15
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 20 25 30

Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 35 40 45

<210> 182

<211> 45

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 182

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 1 5 10 15
 Gly Ser Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

35 40 45

<210> 183

<211> 226

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 183

Gln Phe Ser Val Leu Gly Pro Ser Gly Pro Ile Leu Ala Met Val Gly

1 5 10 15

Glu Asp Ala Asp Leu Pro Cys His Leu Phe Pro Thr Met Ser Ala Glu

20 25 30

Thr Met Glu Leu Lys Trp Val Ser Ser Ser Leu Arg Gln Val Val Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Lys Val Ala Ala Leu Gly Ser Asp Leu His Val Asp Val Lys Gly Tyr

115 120 125

Lys Asp Gly Gly Ile His Leu Glu Cys Arg Ser Thr Gly Trp Tyr Pro

130 135 140

Gln Pro Gln Ile Gln Trp Ser Asn Asn Lys Gly Glu Asn Ile Pro Thr

145 150 155 160

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

Gly Thr

225

<210> 184

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 184

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 185

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 185

Ser Gly Gly Gly Gly

1

5

<210> 186

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 186

Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 187

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide"

<400> 187

Tyr Pro Tyr Asp Val Pro Asp Tyr Ala

1 5