(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0087959
(43) 공개일자 2021년07월13일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/435 (2006.01) *C12N 15/62* (2006.01)
G01N 33/68 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/435 (2013.01)
C12N 15/62 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2021-7015999
(22) 출원일자(국제) 2019년11월04일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2021년05월26일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/059654
(87) 국제공개번호 WO 2020/093043
국제공개일자 2020년05월07일
(30) 우선권주장
62/755,264 2018년11월02일 미국(US)
62/904,800 2019년09월24일 미국(US)

(71) 출원인
유니버시티 오브 워싱톤
미국 98105-4721 워싱턴주 시애틀 스위트 400 루즈벨트 웨이 노쓰이스트 4545
(72) 발명자
첸 지보
미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400, 4545 루즈벨트 웨이 엔이, 씨/오 유니버시티 오브 워싱톤
보이켄 스콧
미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400, 4545 루즈벨트 웨이 엔이, 씨/오 유니버시티 오브 워싱톤
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 116 항

(54) 발명의 명칭 **직교 단백질 이종이량체**

(57) 요 약

디자인된 이종이량체 단백질, 이종이량체 단백질을 형성할 수 있는 단량체 폴리펩타이드, 이러한 폴리펩타이드를 포함하는 단백질 스캐폴드, 및 논리 게이트를 디자인하기 위해 이종이량체 단백질 및 서브유닛 폴리펩타이드를 사용하는 방법이 본원에 개시된다.

(52) CPC특허분류
G01N 33/6845 (2013.01)
(72) 발명자
버메오 쉐리
미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400, 4545 루즈벨트 웨이 엔이, 씨/오 유니버시티 오브 워싱톤
란간 로버트 에이.
미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400, 4545 루즈벨트 웨이 엔이, 씨/오 유니버시티 오브 워싱톤
베이커 데이비드
미국, 워싱턴 98105-4721, 시애틀, 스위트 400, 4545 루즈벨트 웨이 엔이, 씨/오 유니버시티 오브 워싱톤

명 세 서

청구범위

청구항 1

디자인된 이종이량체 단백질로서,

(a) 아미노산 링커에 의해 연결된 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비(非)-천연 발생 폴리펩타이드인, 단량체 A 폴리펩타이드; 및

(b) 아미노산 링커에 의해 연결된 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드인, 단량체 B 폴리펩타이드;를 포함하고,

단량체 A 및 단량체 B는 비공유 상호 작용하여 디자인된 이종이량체 단백질을 형성하는, 디자인된 이종이량체 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, 단량체 A 및 단량체 B는 단량체 A와 단량체 B 사이의 계면에서의 적어도 하나의 디자인된 수소 결합 네트워크에 의해 결정된 이들의 상호 작용 특이성을 갖는, 디자인된 이종이량체 단백질.

청구항 3

제1항 내지 제2항 중 어느 한 항에 있어서, 단량체 A 및 단량체 B 중 적어도 하나는 헥사히스티딘 태그를 포함하고/하거나

(i) 단량체 A는 2개의 알파 나선을 포함하고, 단량체 B는 3개의 알파 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 3개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 3개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 알파 나선을 포함하며, (iv) 단량체 A는 4개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 알파 나선을 포함하며; (v) 단량체 A는 4개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; (vi) 단량체 A는 5개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 알파 나선을 포함하며; (vii) 단량체 A는 4개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 알파 나선을 포함하며; (viii) 단량체 A는 5개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 알파 나선을 포함하며; (ix) 단량체 A는 2개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 알파 나선을 포함하며; 또는 (x) 단량체 A는 3개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 알파 나선을 포함하는, 디자인된 이종이량체 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 단량체 A는 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고;

(ii) 단량체 B는 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고, 짝수의 서열번호는 단계 (i)에서 홀수의 서열번호의 결합 파트너인, 디자인된 이종이량체 단백질.

청구항 5

제4항에 있어서, 상기 참조 아미노산 서열로부터의 아미노산 변화는 보존적 아미노산 치환인, 디자인된 이종이량체 단백질.

청구항 6

제4항 또는 제5항에 있어서, 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 정의된 계면 위치는 상기 참조 아미노산 서

열에 비해 불변인, 디자인된 이종이량체 단백질.

청구항 7

서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드.

청구항 8

제8항에 있어서, 상기 참조 아미노산 서열로부터의 아미노산 변화는 보존적 아미노산 치환인, 비-천연 발생 폴리펩타이드.

청구항 9

제7항 또는 제8항에 있어서, 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 아미노산 서열에 비해 불변인, 비-천연 발생 폴리펩타이드.

청구항 10

서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하는 단백질로서, 2, 3, 4개 이상의 천연 발생 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된, 단백질.

청구항 11

제10항에 있어서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 상이한, 단백질.

청구항 12

제10항 또는 제11항에 있어서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 융합 단백질에 존재하는, 단백질.

청구항 13

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는, 단백질.

청구항 14

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는, 단백질.

청구항 15

제10항 내지 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드는:

(a) 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드; 및

(b) 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드;를 포함하는, 단백질.

청구항 16

제10항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 서열번호 291, 294, 296, 299, 및 302 내지 305으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 단백질.

청구항 17

제10항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 아미노산 서열에 비해 불변인, 단백질.

청구항 18

단백질 스캐폴드로서,

a) 아미노산 링커에 의해 단일 성분으로 연결된, 각각 상이한 이종이량체로부터의 임의의 수의 단량체 A 폴리펩타이드 및/또는 단량체 B 폴리펩타이드로 구성된 제1 디자인된 성분; 및

b) 제1 디자인된 성분 하나에서 각 단량체 A 및/또는 단량체 B에 대한 상응하는 단량체를 포함하는 제2 디자인된 성분;을 포함하고,

제1 및 제2 디자인된 성분은 상호 작용하여 단백질 스캐폴드를 형성하고, 각 단량체 A는 스캐폴드에서 이의 단량체 B 메이트와만 상호 작용하는, 단백질 스캐폴드.

청구항 19

제18항에 있어서, 제1 디자인된 성분은 제10항 내지 제17항 중 어느 한 항의 단백질을 포함하며, 제2 디자인된 성분은 제7항 내지 제9항 중 어느 한 항의 복수의 개별 폴리펩타이드를 포함하는, 단백질 스캐폴드.

청구항 20

제18항 또는 제19항에 있어서, 제2 디자인된 성분 중의 단량체 중 어느 하나는 링커를 포함하는, 단백질 스캐폴드.

청구항 21

제18항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 스캐폴드는 95℃까지 안정하며 4 M의 구아니딘 변성 중간점을 갖는, 단백질 스캐폴드.

청구항 22

제1항 내지 제6항의 디자인된 이종이량체 단백질을 형성하는 방법으로서,

a) 단량체 중 두 개를 연결되지 않은 단량체로 제공하는 단계;

b) 나머지 두 개의 단량체를 연결된 단량체로 제공하는 단계;를 포함하고,

연결되지 않은 단량체는 다른 단량체 중 임의의 것이 아닌 동일한 이종이량체의 각 단량체와 회합하는, 방법.

[청구항 21]

디자인된 이종이량체 단백질로서,

a) 규칙적으로 반복되는 백본 구조에 통합된 비대칭 매립 수소 결합 네트워크; 및

b) 나선 헤어핀 나선 단량체;를 포함하고, 나선의 슈퍼코일 위상은 0, 90, 180 또는 270도로 고정되고 슈퍼코일 트위스트(ω0) 및 나선 트위스트(ω1)는 두 개 층 왼손꼬임 슈퍼코일(ω0 = -2.85 및 ω1 = 102.85), 또는 5개 층 꼬이지 않은 번들(ω0 = 0 및 ω1 = 100) 중 어느 하나에 대해 일정하게 유지되는, 디자인된 이종이량체 단백질.

[청구항 22]

제7항 내지 제9항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드 또는 제10항 내지 제17항 중 어느 한 항의 단백질을 인코딩하는 핵산.

청구항 23

프로모터에 작동적으로 연결된 제22항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 24

제22항의 핵산, 제23항의 발현 벡터 및/또는 본원의 어느 한 항의 폴리펩타이드, 단백질, 이종이량체 단백질, 및/또는 단백질 스캐폴드를 포함하는 세포.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드, 단백질, 이종이량체 단백질, 단백질 스캐폴드, 핵산, 발현 벡터 및/또는 세포의 단백질 논리 게이트 디자인과 같이 본원에 개시된 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 목적을 위한 용도.

청구항 26

화학식 X-B-Z의 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질로서:

(a) X 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고, 여기서 X 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

(b) Z 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이며, 여기서 Z 도메인은 (i) 제1 표적과 상이한 제2 표적 또는 (ii) 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 상이한 비-천연 발생 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있고;

(c) B 도메인은 아미노산 링커이고;

여기서 X 도메인과 Z 도메인으로부터의 알파 나선의 조합된 수는 4, 5 또는 6이고;

여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 결합 계면에서 상호 작용하고, 결합 계면은 X 도메인의 각 알파 나선 수소에서 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며, 결합 계면은 복수의 소수성 잔기를 포함하는, 융합 단백질.

청구항 27

화학식 X-B-Z를 포함하는 적어도 두 개의 융합 단백질을 포함하는, 키트 또는 조성물로서,

각 융합 단백질 중의 B 도메인은 독립적으로 폴리펩타이드 링커이고;

각 융합 단백질 중의 X 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제1 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고;

각 융합 단백질 중의 Z 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제2 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인으로부터 알파 나선의 조합된 수는 4, 5, 또는 6개이고; X 도메인 및 Z 도메인은 결합 계면에서 상호 작용하고, 결합 계면은 각각의 X 도메인 알파 나선 중의 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며; 여기서

제1 융합 단백질 중의 X 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

제2 융합 단백질 중의 Z 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고;

제1 표적 또는 제2 표적과 비공유 결합할(non-covalently binding) 수 없는, 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인은 복수의 융합 단백질 중의 상이한 융합 단백질의 X 또는 Z 도메인과 비공유 결합할 수 있는, 키트 또는 조성물.

청구항 28

제27항에 있어서,

(i) 제1 융합 단백질은 화학식 X1-B1-Z1을 가지며, 여기서 X1 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

(ii) 제2 융합 단백질은 화학식 X2-B2-Z2를 가지며, 여기서 Z2 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고; Z1

및 X2 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있는, 키트 또는 조성물.

청구항 29

제27항에 있어서,

(i) 제1 융합 단백질은 화학식 X1-B1-Z1을 가지며, 여기서 X1 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

(ii) 제2 융합 단백질은 화학식 X2-B2-Z2를 가지며,

(iii) 적어도 두 개의 융합 단백질은 화학식 X3-B3-Z3의 제3 융합 단백질을 포함하며, 여기서 Z3 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고; 여기서

(A) Z1 및 X2 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있고;

(B) Z2 및 X3 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있는, 키트 또는 조성물.

청구항 30

제26항 또는 제27항 내지 제29항에 있어서, 결합 계면은 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 이상의 소수성 잔기를 포함하는, 융합 단백질 또는 키트 또는 조성물.

청구항 31

제26항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 각 융합 단백질에 대한 B 도메인은 독립적으로 길이가 6 내지 12, 6 내지 11, 6 내지 10, 7 내지 12, 7 내지 11, 7 내지 10, 8 내지 12, 8 내지 11, 8 내지 10, 9 내지 12, 9 내지 11, 9 내지 10, 10 내지 12, 10 내지 11, 11 내지 12, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 아미노산인, 융합 단백질, 키트, 또는 조성물.

청구항 32

제26항 내지 제31항에 있어서, X 도메인과 Z 도메인으로부터의 알파 나선의 조합된 수는 4인, 융합 단백질, 키트 또는 조성물.

청구항 33

제26항 내지 제32항에 있어서, 각 융합 단백질의 X 도메인은 2개의 알파 나선을 가지며, 각 융합 단백질의 Z 도메인은 2개의 알파 나선을 갖는, 융합 단백질, 키트 또는 조성물.

청구항 34

제26항 내지 제33항에 있어서, 각 융합 단백질의 X 도메인 또는 Z 도메인은 1개의 알파 나선을 가지며, 나머지 하나는 3개의 알파 나선을 갖는, 융합 단백질, 키트 또는 조성물.

청구항 35

제26항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 X 도메인 및 각각의 Z 도메인은 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 X 도메인 및 Z 도메인은 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하지 않는, 융합 단백질, 키트, 또는 조성물.

청구항 36

제35항에 있어서, 각각의 X 도메인 및 각각의 Z 도메인의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 아미노산 서열에 비해 불변인, 융합 단백질, 키트, 또는 조성물.

청구항 37

제26항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 각 융합 단백질은 서열번호 302, 303, 306 내지 326, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 및 457로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 독립적으로 포함하는, 융합 단백질, 키트, 또는 조성물.

청구항 38

제27항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 및 제2 표적을 더 포함하는, 키트 또는 조성물.

청구항 39

제38항에 있어서, 제1 표적 및 제2 표적은 각각 독립적으로 화학식 X10-B10-Z10의 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서

(a) X10 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고;

(b) Z10 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고;

(c) B10 도메인은 아미노산 링커이고,

여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 표적 결합 계면에서 상호 작용하고, 여기서 표적 결합 계면은 X 도메인의 각 알파 나선 수소에서 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 상이한 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며, 여기서 표적 결합 계면은 복수의 소수성 잔기를 포함하는, 키트 또는 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 표적 결합 계면은 적어도 25%의 소수성 잔기를 포함하는, 키트 또는 조성물.

청구항 41

제39항 및 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 및 제2 표적에 대한 B10 도메인은 독립적으로 길이가 6 내지 12, 6 내지 11, 6 내지 10, 7 내지 12, 7 내지 11, 7 내지 10, 8 내지 12, 8 내지 11, 8 내지 10, 9 내지 12, 9 내지 11, 9 내지 10, 10 내지 12, 10 내지 11, 11 내지 12, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 아미노산인, 키트 또는 조성물.

청구항 42

제38항 내지 제41항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 및 제2 표적에서 X 및 Z 도메인으로부터의 알파 나선의 조합된 수는 4인, 키트 또는 조성물.

청구항 43

제39항 내지 제42항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 제1 표적 및 제2 표적 각각의 X10 도메인은 2개의 알파 나선을 가지며, 제1 표적 및 제2 표적의 각각의 Z10 도메인은 2개의 알파 나선을 가지거나;

(b) 제1 표적 및 제2 표적 각각의 X10 도메인 또는 Z10도메인 중 어느 하나는 1개의 알파 나선을 가지며 나머지는 3개의 알파 나선을 가지는, 키트 또는 조성물.

청구항 44

제39항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 X10 도메인 및 각각의 Z10 도메인은 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 X10 도메인은 융합 단백질의 X 도메인과 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, Z10 도메인은 융합 단백질의 Z 도메인과 이종이량

체 (a-b) 쌍을 형성하는, 키트 또는 조성물.

청구항 45

제44항에 있어서, 각각의 X 도메인 및 각각의 Z 도메인의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 아미노산 서열에 비해 불변인, 융합 단백질, 키트, 또는 조성물.

청구항 46

제39항 내지 제45항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 예를 들어, 하나 이상의 X10 및/또는 Z10 도메인에 연결된 하나 이상의 효과기(effector) 폴리펩타이드 도메인을 더 포함하고, 여기서 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 선택적으로 포함할 수 있는, 키트 또는 조성물.

청구항 47

제26항 내지 제46항 중 어느 한 항의 융합 단백질, 키트, 또는 조성물의 본원에 기재된 바와 같은 임의의 목적을 위한 용도.

청구항 48

방법으로서,

(i) 샘플에 존재하는 제1 표적 및 제2 표적과 융합 단백질의 비공유 결합을 촉진하기 위한 조건 하에서 제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에 따른 융합 단백질을 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계, 및

(ii) 생물학적 샘플에서 제1 표적 및/또는 제2 표적에 대한 하나 이상의 융합 단백질의 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 방법은 생물학적 샘플에서 제1 표적 및 제2 표적에 대한 하나 이상의 융합 단백질의 협력적 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 50

제48항에 있어서, 방법은 생물학적 샘플에서 제1 표적 및 제2 표적에 대한 하나 이상의 융합 단백질의 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 51

표적 검출 방법으로서,

(a) 생물학적 샘플을 적어도 두 개의 융합 단백질 -적어도 두 개의 융합 단백질의 각각은 화학식 X-B-Z를 포함함 - 과 접촉시키는 단계, 여기서

각각의 B는 독립적으로 폴리펩타이드 링커이고;

각각의 X 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제1 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고;

각각의 Z 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제2 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인으로부터 알파 나선의 조합된 수는 4, 5, 또는 6개이고; 여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 결합 계면에서 상호 작용하고, 여기서 결합 계면은 각각의 X 도메인 알파 나선 중의 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며; 여기서

제1 융합 단백질 중의 X 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

제2 융합 단백질 중의 Z 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고;

제1 표적 또는 제2 표적과 비공유 결합할 수 없는, 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인은 복수의 융합 단백질 중의 상이한 융합 단백질의 X 또는 Z 도메인과 비공유 결합할 수 있음;

(b) 생물학적 샘플에서 제1 표적 및/또는 제2 표적에 대한 둘 이상의 융합 단백질의 비공유 결합을 검출하는 단계;를 포함하는 방법.

청구항 52

제51항에 있어서, 검출 단계는 생물학적 샘플에서 제1 표적 및 제2 표적에 대한 둘 이상의 융합 단백질의 협력적 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 53

제51항 또는 제52항에 있어서,

(i) 제1 융합 단백질은 화학식 X1-B1-Z1을 가지며, 여기서 X1 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

(ii) 제2 융합 단백질은 화학식 X2-B2-Z2를 가지며, 여기서 Z2 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고; Z1 및 X2 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있는, 방법.

청구항 54

제51항 또는 제52항에 있어서,

(i) 제1 융합 단백질은 화학식 X1-B1-Z1을 가지며, 여기서 X1 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

(ii) 제2 융합 단백질은 화학식 X2-B2-Z2를 가지며,

(iii) 적어도 두 개의 융합 단백질은 화학식 X3-B3-Z3의 제3 융합 단백질을 포함하며, 여기서 Z3 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고; 여기서

(A) Z1 및 X2 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있고;

(B) Z2 및 X3 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있는, 방법.

청구항 55

제51항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, X 도메인, Y 도메인, B 도메인, 및/또는 융합 단백질은 제26항 내지 제37항 중 어느 한 항에서 언급된 바와 같은, 방법.

청구항 56

제48항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질 중 적어도 하나는 X 및/또는 Z 도메인 중 하나 이상에 연결된 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인을 포함하고, 검출 단계는 제1 표적 및/또는 2 표적을 결합함으로써 유발되는 출력 신호를 검출하는 단계를 포함하는, 방법.

청구항 57

제56항에 있어서, 검출 단계는 제1 표적 및 제2 표적의 협력적 비공유 결합에 의해 유발되는 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드로부터의 출력 신호를 검출하는 것을 포함하는, 방법.

청구항 58

제56항 또는 제57항에 있어서, 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는, 방법.

청구항 59

제56항 내지 제58항 중 어느 한 항에 있어서, 출력 신호는 형광 활성, 기능 활성 등을 포함할 수 있지만 이에 한정되지 않는, 방법.

청구항 60

제26항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 또는 제48항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 및

제2 표적은 폴리펩타이드 또는 핵산을 포함하는, 융합 단백질, 키트 또는 조성물, 또는 방법.

청구항 61

조성물로서,

(a) 2개의 알파 나선을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제1 표적에 비공유 결합할 수 있는, 제1 폴리펩타이드; 및

(b) 2개의 알파 나선을 포함하는 제2 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있고, 제2 폴리펩타이드는 제1 표적과 상이한 제2 표적과 비공유 결합할 수 있는, 제2 폴리펩타이드;를 포함하고; 여기서:

(i) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 대략 동일하고;

(ii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도 및 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도는 서로에 대한 제1 표적 및 제2 표적의 결합 친화도보다 큰, 조성물.

청구항 62

제61항에 있어서, 제1 표적 및 제2 표적을 더 포함하는, 조성물.

청구항 63

제62항에 있어서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인을 더 포함하는, 조성물.

청구항 64

제63항에 있어서, 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는, 조성물.

청구항 65

제61항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 66

제65항에 있어서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열에 비해 불변인, 조성물.

청구항 67

제61항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 제1 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하며;

(b) 제2 폴리펩타이드는 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 68

제61항 내지 제67항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 각각 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 제1 표적은 제1 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, 제2 표적은 제2 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하는, 조성물.

청구항 69

제46항에 있어서, 제1 타겟 및/또는 제2 타겟의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열에 비해 불변인, 조성물.

청구항 70

방법으로서,

(a)생물학적 샘플을 제61항 내지 제69항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(b) 결합 시 효과기 폴리펩타이드의 작용에 의해 유발된 출력 신호를 검출하는 것과 같이, 샘플 중에서 제1 표적에 대하여 제1 폴리펩타이드의 결합 및 제2 표적에 대하여 제2 폴리펩타이드의 결합을 검출하는 단계;를 포함하는 방법.

청구항 71

조성물로서,

(a) 2개의 알파 나선을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제1 표적에 비공유 결합할 수 있는, 제1 폴리펩타이드; 및

(b) 2개의 알파 나선을 포함하는 제2 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있고, 제2 폴리펩타이드는 제1 표적과 상이한 제2 표적과 비공유 결합할 수 있고; 여기서:

(i) 제2 폴리펩타이드에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 크고;

(ii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 대략 동일하고;

(iii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도 및 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도는 서로에 대한 제1 표적 및 제2 표적의 결합 친화도보다 큰, 조성물.

청구항 72

제71항에 있어서, 제1 표적 및 제2 표적을 더 포함하는, 조성물.

청구항 73

제72항에 있어서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인을 더 포함하는, 조성물.

청구항 74

제73항에 있어서, 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는, 조성물.

청구항 75

제71항 내지 제74항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 76

제75항에 있어서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열에 비해 불변인, 조성물.

청구항 77

제71항 내지 제76항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 제1 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하며;

(b) 제2 폴리펩타이드는 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 78

제71항 내지 제77항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 각각 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 제1 표적은 제1 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, 제2 표적은 제2 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하는, 조성물.

청구항 79

제78항에 있어서, 제1 타겟 및/또는 제2 타겟의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열에 비해 불변인, 조성물.

청구항 80

방법으로서,

(a) 생물학적 샘플을 제71항 내지 제79항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(b) 결합 시 효과기 폴리펩타이드의 작용에 의해 유발된 출력 신호를 검출하는 것과 같이, 샘플 중에서 제1 폴리펩타이드와 제1 표적, 제2 폴리펩타이드와 제2 표적, 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드, 및 제1 표적과 제2 표적 사이의 결합 상호 작용을 검출하는 단계;를 포함하는 방법.

청구항 81

조성물로서,

(a) 4개의 알파 나선을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제1 표적에 비공유 결합할 수

있는 제1 폴리펩타이드; 및

(b) 4개의 알파 나선을 포함하는 제2 폴리펩타이드, 여기서 제2 폴리펩타이드는 제1 표적과 상이한 제2 표적에 비공유 결합할 수 있는 폴리펩타이드;를 포함하고, 여기서:

(i) 제2 표적에 대한 제1 표적의 결합 친화도는 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 크고;

(ii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 대략 동일하고;

(iii) 제1 표적에 대한 (A) 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도 및 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 (B) 결합 친화도의 합은 제1 표적 및 제2 표적의 결합 친화도보다 큰, 조성물.

청구항 82

제81항에 있어서, 제1 표적 및 제2 표적을 더 포함하는, 조성물.

청구항 83

제82항에 있어서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인을 더 포함하는, 조성물.

청구항 84

제83항에 있어서, 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있는, 조성물.

청구항 85

제81항 내지 제84항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 86

제85항에 있어서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열에 비해 불변인, 조성물.

청구항 87

제81항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서,

(a) 제1 폴리펩타이드는 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하며;

(b) 제2 폴리펩타이드는 서열번호 57의 아미노산 서열을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하는, 조성물.

청구항 88

제81항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 각각 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490,

493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 제1 표적은 제1 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, 제2 표적은 제2 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하는, 조성물.

청구항 89

제88항에 있어서, 제1 타겟 및/또는 제2 타겟의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 상기 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열에 비해 불변인, 조성물.

청구항 90

방법으로서,

(a)생물학적 샘플을 제81항 내지 제88항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 단계; 및

(b) 결합 시 효과기 폴리펩타이드의 작용에 의해 유발된 출력 신호를 검출하는 것과 같이, 샘플 중에서 제1 폴리펩타이드와 제1 표적, 제2 폴리펩타이드와 제2 표적, 및 제1 표적과 제2 표적 사이의 결합 상호 작용을 검출하는 단계;를 포함하는 방법.

청구항 91

제26항 및 제30항 내지 제37항 중 어느 한 항의 융합 단백질을 인코딩하는 핵산.

청구항 92

프로모터에 작동적으로 연결된 제91항의 핵산을 포함하는 발현 벡터.

청구항 93

제91항의 핵산 또는 제92항의 발현 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 94

제93항에 있어서, 핵산 또는 발현 벡터는 숙주 세포 염색체에 통합되는, 숙주 세포.

청구항 95

제93항에 있어서, 핵산 또는 발현 벡터는 에피솜인, 숙주 세포.

청구항 96

이종이량체로서,

(a) 단량체 A 폴리펩타이드, 여기서 단량체 A 폴리펩타이드는 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고, 인접한 알파 나선은 선택적으로 아미노산 링커에 의해 연결될 수 있는 단량체 A 폴리펩타이드; 및

(b) 단량체 B 폴리펩타이드, 여기서 단량체 B 폴리펩타이드는 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고, 인접한 알파 나선은 선택적으로 아미노산 링커에 의해 연결될 수 있는 단량체 B 폴리펩타이드;를 포함하고,

단량체 A 폴리펩타이드 및 단량체 B 폴리펩타이드는 비공유 상호 작용하여 디자인된 이종이량체 단백질을 형성하는, 이종이량체.

청구항 97

제96항에 있어서, 단량체 A 폴리펩타이드 및 단량체 B 폴리펩타이드는 단량체 A 폴리펩타이드와 단량체 B 폴리펩타이드 사이의 계면에서 적어도 하나의 수소 결합 네트워크에 의해 결정된 이들의 상호 작용 특이성을 갖는,

이종이량체.

청구항 98

제96항 또는 제97항에 있어서,

(i) 단량체 A 폴리펩타이드는 2개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하거나;

(ii) 단량체 A 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하거나;

(iii) 단량체 A 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하거나;

(iv) 단량체 A 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는3개의 알파 나선을 포함하거나;

(v) 단량체 A 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하거나;

(vi) 단량체 A 폴리펩타이드는 5개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하거나;

(vii) 단량체 A 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 5개의 알파 나선을 포함하거나;

(viii) 단량체 A 폴리펩타이드는 5개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 5개의 알파 나선을 포함하거나;

(ix) 단량체 A 폴리펩타이드는 2개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 2개의 알파 나선을 포함하거나;

(x) 단량체 A 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 2개의 알파 나선을 포함하는, 이종이량체.

청구항 99

제96항 내지 제98항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 단량체 A는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고;

(ii) 단량체 B는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하며, 짝수의 서열번호는 단계 (i)에서 홀수의 서열번호의 결합 파트너인, 이종이량체.

청구항 100

제99항에 있어서, 상기 참조 아미노산 서열로부터 아미노산 변화는 보존적 아미노산 치환인, 이종이량체.

청구항 101

제99항 또는 제100항에 있어서, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 정의된 계면 위치에서 아미노산 잔기는 상기

참조 아미노산 서열에 비해 불변인, 이종이량체.

청구항 102

단백질 스캐폴드로서,

(a) 2, 3, 4개 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질로서, 융합 단백질에 존재하는 각각의 폴리펩타이드는 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고, 인접한 알파 나선은 선택적으로 아미노산 링커에 의해 연결될 수 있고;

융합 단백질 중의 각각의 폴리펩타이드는 결합 파트너와 비공유적으로 상호 작용할 수 있고, 융합 단백질은 당해 융합 단백질에 존재하는 임의의 폴리펩타이드에 대한 결합 파트너를 포함하지 않는, 2, 3, 4개 이상의 폴리펩타이드를 포함하는, 융합 단백질; 및

(b) 융합 단백질에 존재하는 폴리펩타이드 중 적어도 하나에 대한 결합 파트너;를 포함하고,

융합 단백질과 결합 파트너는 비공유적으로 상호 작용하여 단백질 스캐폴드를 형성하고, 융합 단백질에서 결합 파트너와 적어도 폴리 펩타이드 사이의 상호 작용 특이성은 상기 결합 파트너와 적어도 하나의 폴리펩타이드 사이의 계면에서 적어도 하나의 수소 결합 네트워크에 의해 결정되는, 단백질 스캐폴드.

청구항 103

제102항에 있어서, 융합 단백질에 존재하는 폴리펩타이드 중 적어도 하나에 대한 결합 파트너는 당해 융합 단백질에 존재하는 각각의 폴리펩타이드에 대한 결합 파트너를 포함하는, 단백질 스캐폴드.

청구항 104

제102항 또는 제103항에 있어서, 융합 단백질은 총 적어도 3개 또는 4개의 폴리펩타이드를 포함하는, 단백질 스캐폴드.

청구항 105

제102항 내지 제104항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질 중의 각각의 폴리펩타이드는 상이한 폴리펩타이드인, 단백질 스캐폴드.

청구항 106

제102항 내지 제105항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질은 제20항 내지 제26항 중 어느 한 항의 단백질을 포함하며, 결합 파트너는 제10항 내지 제12항 중 어느 한 항의 복수의 개별 폴리펩타이드를 포함하는, 단백질 스캐폴드.

청구항 107

제102항 내지 제106항 중 어느 한 항에 있어서,

(i) 융합 단백질은 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 2, 3, 4개 이상의 폴리펩타이드를 포함하고;

(ii) 결합 파트너는 (i)에서 각각의 폴리펩타이드에 대해 본원에 정의된 바와 같이 결합 파트너를 포함하며, 각각의 결합 파트너는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는, 단백질 스캐폴드.

청구항 108

제107항에 있어서, 상기 참조 아미노산 서열로부터의 융합 단백질 및 결합 파트너에서 아미노산 변화는 보존적 아미노산 치환인, 단백질 스캐폴드.

청구항 109

제107항 또는 제108항에 있어서, 융합 단백질 및 결합 파트너에서 폴리펩타이드 내의 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 정의된 계면 위치에서 아미노산 잔기는 상기 참조 아미노산 서열에 비해 불변인, 단백질 스캐폴드.

청구항 110

제102항 내지 제109항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 수소 결합 네트워크는 비대칭인, 단백질 스캐폴드.

청구항 111

제102항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 결합 계면은 적어도 25% 소수성 잔기를 포함하는, 단백질 스캐폴드.

청구항 112

제102항 내지 제111항 중 어느 한 항에 있어서, 스캐폴드는 95℃까지 안정하며 4 M의 구아니딘 변성 중간점을 갖는, 단백질 스캐폴드.

청구항 113

제96항 내지 제101항 중 어느 한 항에 있어서 또는 제102항 내지 제112항 중 어느 한 항에 있어서, 아미노산 링커는 (GSEGS)n(서열번호 423)을 포함하고, 여기서 n은 1 내지 10인 것인, 이종이량체 단백질 또는 단백질 스캐폴드.

청구항 114

제113항에 있어서, 아미노산 링커는 GSEGSGSEGSG(서열번호 429) 또는 GSEGSGSEGSGGS(서열번호 461)를 포함하는, 이종이량체 단백질 또는 단백질 스캐폴드.

청구항 115

제102항 내지 제114항 중 어느 한 항에 있어서, 수소 결합 네트워크는 하나 이상의 수소 결합을 포함하는, 단백질 스캐폴드.

청구항 116

제102항 내지 제115항 중 어느 한 항에 있어서, 수소 결합 네트워크는 표 2에 따른 계면 잔기 사이에서 형성되는, 단백질 스캐폴드.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] 관련 출원의 교차 참조

[0002] 본 출원은 2018년 11월 2일에 출원된 미국 임시 특허 출원 제62/755,264호 및 2019년 9월 24일에 출원된 미국 임시 특허 출원 제62/904,800호에 대해 우선권을 주장하며, 이들 각각은 그 전체 내용이 본원에 인용되어 포함된다.

[0003] 연방정부 지원금 진술

[0004] 본 발명은 미국 국립보건원이 수여한 계약 번호 제GM103533호 하에 정부 지원을 받아 이루어졌다. 정부는 발명에 대한 소정의 권리를 갖는다.

배 경 기 술

[0005] 두 개의 DNA 가닥 사이 및 단백질과 DNA 사이의 이종이량체 상호 작용 특이성은 종종 단백질 또는 DNA 백본(backbone)에서 나오는 다양한 측쇄 또는 염기, 예를 들어: 이중 나선에서 왓슨-크릭(Watson-Crick) 염기 쌍에 참여하는 염기 또는 탈렌(TALEN)-DNA 복합체에서 DNA와 접촉하는 단백질의 측쇄에 의해 달성된다. 이러한 모듈성(modularity)을 통해 본질적으로 무제한 수의 직교 DNA-DNA 및 단백질-DNA 이종이량체를 생성할 수 있다. 반면에, 단백질-단백질 상호 작용 특이성은 종종 덜 모듈화되어 일반화하기 어려운 백본 모양 상보성을 통해 달성된다.

발명의 내용

[0006] 일 양태에서, 본 개시내용은:

[0007] (a) 단량체 A 폴리펩타이드, 여기서 단량체 A 폴리펩타이드는 아미노산 링커에 의해 연결된 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비(非)-천연 발생 폴리펩타이드인 단량체 A 폴리펩타이드; 및

[0008] (b) 단량체 B 폴리펩타이드, 여기서 단량체 B 폴리펩타이드는 아미노산 링커에 의해 연결된 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드인 단량체 B 폴리펩타이드;를 포함하고,

[0009] 단량체 A 및 단량체 B는 비공유 상호 작용하여 디자인된 이종이량체 단백질을 형성하는, 디자인된 이종이량체 단백질을 제공한다. 일 실시형태에서,

[0010] (i) 단량체 A는 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고;

[0011] (ii) 단량체 B는 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고, 짝수의 서열번호는 단계 (i)에서 홀수의 서열번호의 결합 파트너이다.

[0012] 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드를 제공한다.

[0013] 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드를 제공한다.

[0014] 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하는 단백질로서, 2, 3, 4개 이상의 천연 발생 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된 단백질을 제공한다. 일 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 상이하다. 다른 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 융합 단백질에 존재한다.

[0015] 다른 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290, 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하는 단백질로서, 2, 3, 4개 이상의 천연 발생 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된 단백질을 제공한다. 일 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 상이하다. 다른 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 융합 단백질에 존재한다. 이들 양태의 각각에서, 참조 아미노산 서열로부터의 아미노산 변화는 보존적 아미노산 치환일 수 있다. 다른 실시형태에서, 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%,

35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 참조 아미노산 서열에 비해 불변이다.

[0016] 다른 양태에서, 본 개시내용은

[0017] a) 아미노산 링커에 의해 단일 성분으로 연결된, 각각 상이한 이종이량체로부터의 임의의 수의 단량체 A 폴리펩타이드 및/또는 단량체 B 폴리펩타이드로 구성된 제1 디자인된 성분; 및

[0018] b) 제1 디자인된 성분 하나에서 각 단량체 A 및/또는 단량체 B에 대한 상응하는 단량체를 포함하는 제2 디자인된 성분;을 포함하고,

[0019] 제1 및 제2 디자인된 성분은 상호 작용하여 단백질 스캐폴드를 형성하고, 각 단량체 A는 스캐폴드에서 이의 단량체 B 메이트와만 상호 작용하는, 단백질 스캐폴드를 제공한다.

[0020] 다른 양태에서, 본 개시내용은

[0021] a) 단량체 중 두 개를 연결되지 않은 단량체로 제공하는 단계; 및

[0022] b) 나머지 두 개의 단량체를 연결된 단량체로 제공하는 단계;를 포함하고,

[0023] 연결되지 않은 단량체는 다른 단량체 중 임의의 것이 아닌 동일한 이종이량체의 각 단량체와 회합하는 것인, 본 개시내용의 임의의 실시형태의 디자인된 이종이량체 단백질을 형성하는 방법을 제공한다.

[0024] 다른 양태에서, 본 개시내용은

[0025] a) 규칙적으로 반복되는 백본 구조에 통합된 비대칭 매립(buried) 수소 결합 네트워크; 및

[0026] b) 나선 헤어핀 나선 단량체;를 포함하고, 나선의 슈퍼코일 위상은 0, 90, 180 또는 270도로 고정되고 슈퍼코일 트위스트(ω0) 및 나선 트위스트(ω1)는 두 개 층 왼손꼬임 슈퍼코일(ω0 = -2.85 및 ω1 = 102.85), 또는 5개 층 꼬이지 않은 번들(ω0 = 0 및 ω1 = 100) 중 어느 하나에 대해 일정하게 유지되는, 디자인된 이종이량체 단백질을 제공한다.

[0027] 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 X-B-Z의 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 여기서:

[0028] (a) X 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고, 여기서 X 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0029] (b) Z 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이며, 여기서 Z 도메인은 (i) 제1 표적과 상이한 제2 표적 또는 (ii) 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 상이한 비-천연 발생 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있고;

[0030] (c) B 도메인은 아미노산 링커이고;

[0031] 여기서 X 도메인과 Z 도메인으로부터의 알파 나선의 조합된 수는 4, 5 또는 6이고;

[0032] 여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 결합 계면에서 상호 작용하고, 여기서 결합 계면은 X 도메인의 각 알파 나선 수소에서 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며, 여기서 결합 계면은 복수의 소수성 잔기를 포함한다.

[0033] 다른 양태에서, 본 개시내용은 화학식 X-B-Z를 포함하는 적어도 두 개의 융합 단백질을 포함하는, 키트 또는 조성물을 제공하며, 여기서

[0034] 각 융합 단백질 중의 B 도메인은 독립적으로 폴리펩타이드 링커이고;

[0035] 각 융합 단백질 중의 X 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제1 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고;

[0036] 각 융합 단백질 중의 Z 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제2 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인으로부터 알파 나선의 조합된 수는 4, 5, 또는 6개이고; 여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 결합 계면에서 상호 작용하고, 여기서 결합 계면은 각각의 X 도메인 알파 나선 중의 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며; 여기서

[0037] 제1 융합 단백질 중의 X 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0038] 제2 융합 단백질 중의 Z 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0039] 제1 표적 또는 제2 표적과 비공유 결합할(non-covalently binding) 수 없는, 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인은 복수의 융합 단백질 중의 상이한 융합 단백질의 X 또는 Z 도메인과 비공유 결합할 수 있다. 융합 단백질, 키트 또는 조성물의 일 실시형태에서, 각각의 X 도메인 및 각각의 Z 도메인은 서열번호 1 내지 290으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 X 도메인 및 Z 도메인은 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하지 않는다. 다른 실시형태에서, 각각의 X 도메인 및 각각의 Z 도메인의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 참조 아미노산 서열에 비해 불변이다.

[0040] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0041] (i) 샘플에 존재하는 제1 표적 및 제2 표적과 융합 단백질의 비공유 결합을 촉진하기 위한 조건 하에서 본 개시내용의 임의의 실시형태에 따른 융합 단백질을 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계, 및

[0042] (ii) 생물학적 샘플에서 제1 표적 및/또는 제2 표적에 대한 하나 이상의 융합 단백질의 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0043] 일 실시형태에서, 방법은 생물학적 샘플에서 제1 표적 및 제2 표적에 대한 하나 이상의 융합 단백질의 협력적 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 방법은 생물학적 샘플에서 제1 표적 및 제2 표적에 대한 하나 이상의 융합 단백질의 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함한다.

[0044] 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기 단계를 포함하는 표적 검출 방법을 제공한다

[0045] (a) 생물학적 샘플을 적어도 두 개의 융합 단백질(여기서, 적어도 두 개의 융합 단백질의 각각은 화학식 X-B-Z를 포함함)과 접촉시키는 단계, 여기서

[0046] 각각의 B는 독립적으로 폴리펩타이드 링커이고;

[0047] 각각의 X 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제1 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고;

[0048] 각각의 Z 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제2 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인으로부터 알파 나선의 조합된 수는 4, 5, 또는 6개이고; 여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 결합 계면에서 상호 작용하고, 여기서 결합 계면은 각각의 X 도메인 알파 나선 중의 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며; 여기서

[0049] 제1 융합 단백질 중의 X 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0050] 제2 융합 단백질 중의 Z 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0051] 제1 표적 또는 제2 표적과 비공유 결합할 수 없는, 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인은 복수의 융합 단백질 중의 상이한 융합 단백질의 X 또는 Z 도메인과 비공유 결합할 수 있고;

[0052] (b) 생물학적 샘플에서 제1 표적 및/또는 제2 표적에 대한 둘 이상의 융합 단백질의 비공유 결합을 검출하는 단계.

[0053] 일 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다

[0054] (a) 2개의 알파 나선을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0055] (b) 2개의 알파 나선을 포함하는 제2 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있고, 제2 폴리펩타이드는 제1 표적과 상이한 제2 표적과 비공유 결합할 수 있고; 여기서:

[0056] (i) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 대략 동일하고;

[0057] (ii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도 및 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도는

서로에 대한 제1 표적 및 제2 표적의 결합 친화도보다 크다.

[0058] 일 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다

[0059] (a) 2개의 알파 나선을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0060] (b) 2개의 알파 나선을 포함하는 제2 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있고, 제2 폴리펩타이드는 제1 표적과 상이한 제2 표적과 비공유 결합할 수 있고; 여기서:

[0061] (i) 제2 폴리펩타이드에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 크고;

[0062] (ii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 대략 동일하고;

[0063] (iii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도 및 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도는 서로에 대한 제1 표적 및 제2 표적의 결합 친화도보다 크다.

[0064] 또 다른 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다

[0065] (a) 4개의 알파 나선을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0066] (b) 4개의 알파 나선을 포함하는 제2 폴리펩타이드, 여기서 제2 폴리펩타이드는 제1 표적과 상이한 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고, 여기서:

[0067] (i) 제2 표적에 대한 제1 표적의 결합 친화도는 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 크고;

[0068] (ii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 대략 동일하고;

[0069] (iii) 제1 표적에 대한 (A) 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도 및 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 (B) 결합 친화도의 합은 제1 표적 및 제2 표적의 결합 친화도보다 크다.

[0070] 본 개시내용의 각각의 조성물에 대한 다양한 실시형태에서, 조성물은 제1 표적 및 제2 표적을 더 포함할 수 있고, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 하나 이상의 효과기(effector) 폴리펩타이드 도메인을 더 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 290로 이루어진 군, 또는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다. 다른 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 각각 서열번호 1 내지 290로 이루어진 군, 또는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 제1 표적은 제1 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, 제2 표적은 제2 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성한다. 다른 실시형태에서, 조성물은 생물학적 샘플과 접촉되고 결합 시 효과기 폴리펩타이드의 작용에 의해 유발되는 출력 신호를 검출하는 것과 같이 결합이 검출된다.

[0071] 본 개시내용은 또한 본 개시내용의 폴리펩타이드, 단백질 및 융합 단백질을 인코딩하는 핵산; 프로모터에 작동적으로 연결된 핵산을 포함하는 발현 벡터; 및 본 개시내용의 핵산, 발현 벡터 및/또는 폴리펩타이드, 단백질, 융합 단백질, 스캐폴드 및 디자인된 이종이량체 쌍을 포함하는 숙주 세포를 제공한다.

도면의 간단한 설명

[0072] 도 1의 A 내지 H는 모듈화된 이종이량체 디자인을 도시한다. 도 1의 A는 개별 나선 생성을 도시한다: 나선 위상

($\Delta\phi_1$), 슈퍼코일 반경(R) 및 Z 축을 따른 오프셋(Z 오프셋)이 철저하게 샘플링되었다; 제1 나선에 대한 z 오프셋이 없기 때문에 총 11개의 자유 매개변수가 있다. 도 1의 B는 평행한 꼬인 백본의 상면도(top-down view)를 도시한다. 도 1의 C는 HBNet™를 이용하여 확인된 대표적인 수소 결합 네트워크를 도시한다. 도 1의 D는 헵타드(heptad)를 포함하는 복수의 HBNet™과 단일 전장 백본의 일치를 도시한다. 도 1의 E는 4개의 나선을 2개의 나선 헤어핀으로 연결하기 위한 루프의 첨가를 도시한다. 도 1의 F, G, 및 H는 디자인 DHD37_ABXB의 SEC 추적, CD 스펙트럼 및 (삽입도) 온도 용융 및 SAXS(흑색, 실험적 SAXS 데이터; 적색, 디자인된 백본으로부터 계산된 스펙트럼) 프로필을 도시한다. 실험을 1회 수행하였다.

도 2a 내지 도 2f는 디자인된 이종이량체의 구조적 특성을 도시한다. 도 2a 내지 도 2d는 단량체가 있는 디자인 모델에 겹쳐진 결정 구조를 도시한다; 백본의 단면(좌측)은 디자인된 수소-결합 네트워크(중간 패널)의 위치를 나타낸다. 실선과 점선 상자는 디자인 모델과 결정 구조의 네트워크를 비교한다. 흑색 상자는 전체적인 소수성 패킹을 비교한다. 도 2a는 1.0 Å Cα RMSD를 사용한 DHD_131, 2.4 Å 분해능을 도시한다. 도 2b는 1.4 Å RMSD를 사용한 DHD37_1:234, 3.3 Å 분해능을 도시한다. 도 2c는 1.7 Å RMSD를 사용한 DHD_127, 1.8 Å 분해능을 도시한다. 도 2d는 0.9 Å RMSD를 사용한 DHD_15, 3.4 Å 분해능을 도시한다; 수소 결합 네트워크는 양호하게 해상되지(resolve) 않았다. 도 2e 및 도 2f는 DHD_39 및 DHD_120 백본과 디자인된 수소 결합 네트워크를 도시한다. 실험적인 SAXS 데이터(흑색)는 디자인된 백본으로부터 계산된 스펙트럼과 유사하다.

도 3a 내지 도 3c는 DHD 조합으로부터 새로운 상관성을 도시한다. 도 3a는 개재 가요성 링커를 사용하여 DHD37_ABXB의 "b"성분에 융합된 DHD13_XAAA의 "b"성분으로부터 형성된 유도된 이량체화기(dimerizer)를 도시한다. 2개의 이종이량체의 "a"성분은 이종이량체화기(heterodimerizer)에 의해 매우 근접하게 된다. 도 3b는 4개의 유도된 이량체화 시스템에 대한 Y2H 데이터를 도시한다. 각 막대 쌍에 대하여: 좌측, 이종이량체화기 융합 없음; 우측, 이종이량체 융합 있음. 점선은 비융합된 AD 및 DBD가 있는 배경 성장을 나타낸다. 데이터는 3개 생물학적 반복으로부터 평균 ± 표준편차이다. 도 3c는 9_a, 13_XAAA_a 및 37_ABXB_a가 공유적으로 연결되어 스캐폴드를 형성하여, 9_b(헥사히스티딘 태그된), 13_XAAA_b 및 37_ABXB_b를 모집함을 도시한다.

도 4a 내지 도 4c는 올-어게인스트-올(all-against-all) 직교성 평가를 도시한다. 도 4a는 21개의 이종이량체에 대한 Y2H가 동종이량체 형성이 거의 없이 이종이량체 형성을 보여준다는 것을 도시한다. 하단의 제1 글자는 AD에 융합된 단량체, 제2 글자는 DBD에 융합된 단량체를 나타낸다. 도 4b는 9 쌍의 이종이량체의 모든 테스트에 의한 Y2H를 모두 도시하고, 색상은 성장을 나타낸다. 상자는 디자인된 동족 이종이량체 쌍을 나타내고, 점선 흑색 상자는 6개의 직교 이종이량체 집합을 나타낸다. 도 4c는 DHD15_b 및 DHD13_XAAA_a의 부재(좌측) 또는 존재(우측) 하에 DHD15_a 및 DHD13_XAAA_b의 오프-표적(Off-target) 결합을 도시한다. 데이터는 평균 ± 표준편차이다. 적색 점선은 비융합된 AD 및 DBD가 있는 배경 성장을 나타낸다.

도 5a 및 도 5b는 체계적인 검색(search)으로 인한 예시적인 HBNet를 도시한다. 도 5a는 각각의 나선에 대해 상이한 크릭 매개변수를 갖는 50개의 백본의 오버레이를 도시한다. 도 5b는 각각 적어도 4개의 잔기를 포함하고 4개의 나선 모두와 접촉하는 체계적인 검색으로부터의 예시적인 수소 결합 네트워크를 도시한다.

도 6a 내지 도 6c는 DHD의 열적 및 화학적 변성을 도시한다. 도 6a 및 도 6b는 각각 DHD_15 및 DHD_20의 열 변성에 대한 CD 스펙트럼을 도시한다. 상단, 25℃, 75℃, 95℃ 및 최종 25℃에서 파장 스캔. 디자인은 알파 나선이었고 95℃까지 안정적이었다. 하단, CD 온도 용융, 온도가 25℃에서 95℃로 증가함에 따라 222 nm에서 흡수를 모니터링한다. 도 6c는 222 nm에서 흡수를 모니터링하는 CD에 의한 DHD_127의 GdnHCl 변성을 도시한다. 모든 CD 실험을 1회 수행하였다.

도 7a 내지 도 7b는 백본 및 수소 결합 네트워크 순열을 도시한다. 도 7a는 2+2 백본(좌측) 상에서, 2개의 다른 방법(중간)으로 4개의 나선을 단일 단량체로 연결하도록 2 개의 루프를 디자인한 다음, 4개의 상이한 컷 포인트를 도입하여 단일 나선 및 3개의 나선형 번들(3 + 1 이종이량체, 우측)의 4개의 가능한 백본 순열 이종이량체를 생성하는 것을 도시한다. 예를 들어, 2:134는 오리지널(original) 나선 2가 단일 나선이며 나선 1, 3 및 4가 3개 나선형 번들로 연결된 이종이량체를 지칭한다. 도 7b는 수소 결합 네트워크 순열을 도시한다. 각 고유 네트워크에는 문자(이 경우 네트워크 "A"및 "B")가 할당되고 소수성 패킹에는 X가 할당되었다. 좌측의 백본은 "ABXB"로 표기되고, 이의 제1 헵타드는 네트워크 "A"를 수용하고, 이의 제2 및 제4 헵타드는 네트워크 "B"를 수용하며, 이의 제3 헵타드는 소수성 패킹만을 수용한다.

도 8a 내지 도 8h는 도메인 스왑된 DHD_15의 결정 구조 및 고차 올리고머의 생물물리학적 특성을 도시한다. 도

8a는 2.25 Å 분해능으로 pH 6.5에서 DHD_15의 결정 구조를 도시한다. 도 8b는 1.83 Å의 백본 RMSD로 백색인 결정 구조의 양쪽 절반에 컬러로 된 디자인 모델의 중첩을 도시한다. 도 8c 내지 도 8f는 도 3c에서 유도된 이량체화 DHD_9-13 융합, DHD_15-37 융합, DHD_13-37 융합 및 스캐폴딩 복합체의 SEC 트레이스를 도시한다(약 15 mℓ의 피크는 완전히 회합된 복합체에 해당하며, 이후 개별 성분의 과잉을 나타낸다). 도 8g는 도 3c의 스캐폴딩 복합체에 대한 CD 열 용융 곡선을 도시한다. 파장 스캔은 25℃, 75℃, 95℃, 및 최종 25℃에서 수행되었다. 디자인은 알파 나선이었고 95℃까지 안정적이었다. 도 8h, 도 3c의 스캐폴딩 복합체의 CD 화학적 변성 프로파일. 2(도 8c 내지 도 8f) 또는 1(도 8g 내지 도 8h) 생물학적으로 독립적인 반복이 수행되었다.

도 9a 내지 도 9g는 16개 DHD의 Y2H 올-어게인스트-올 분석(assay)을 도시한다. 도 9a는 트립토판, 류신 및 히스티딘이 결핍된 100 mM 3-AT를 함유하는 한천 플레이트 상에서 세포 성장에 대한 Y2H 분석을 도시한다. 플레이트를 5 일째에 이미지화 하였다. 백색, 한천 플레이트에서 성장 없음; 회색, 약한 성장으로 비-원형 콜로니(colony) 형성; 흑색, 강한 성장. 도 9b는 트립토판, 류신 및 히스티딘이 결핍된 100 mM 3-AT를 함유하는 액체 매질에서 효모 배양액을 성장시킨 Y2H 결과를 도시한다. 2 일째에 OD 600 값을 측정하여 세포 성장을 평가하였다. 도 9c는 개선된 직교성을 보여주는 Y2H에 의해 테스트된 추가 DHD 세트를 도시한다. 도 9d는 도 9b에서 비-동족 상호 작용에 대한 OD 600 값의 분포를 도시한다, 대부분의 세포는 0.4 미만의 OD 600 값으로 성장하여 비-동족 결합에 대한 약한 상호 작용을 나타낸다. 도 9e는 더 많이 매립된 부피가 큰 극성 잔기가 디자인 성공 f와 밀접한 관련이 있음을 도시한다. 성공적인 디자인은 더 큰 극성 계면 표면적을 갖는 경향이 있다. 도 9g는 더 양호한 소수성 패킹을 가진 디자인(Ile, Leu 및 Val 잔기에 대한 Rosetta™ 필터 값 평균도(Average Degree)에 의해 보고되는 바와 같음)가 구성적 이종이량체가 될 가능성이 더 높은 경향이 있다는 것을 도시한다. 두 번(도 9a 내지 도 9c)의 독립적인 실험이 수행되었다.

도 10은 Y2H 실험에서 6개의 직교 쌍 세트의 수소 결합 네트워크 서열 모티프를 도시한다. 문자 패치는 백본에 잔기를 형성하는 수소 결합 네트워크의 위치를 표시하고 잔기 동일성(identity)을 나타낸다.

도 11a 내지 도 11h는 CIPHR 논리 게이트의 협력성(cooperativity)을 도시한다. 도 11a는 삽입도에서 수소 결합 네트워크 세부 사항을 갖는 *A:A'* 이종이량체 빌딩 블록의 골격 구조를 도시한다. 하단 우측, 그림 전체에 사용된 압축 표현. 도 11b는 4개의 유도된 이량체화 시스템을 설명하는 열역학적 사이클을 도시한다. 도 11c는 열역학적 평형 하에서 유도된 이량체화 시스템의 시뮬레이션을 도시한다. A 및 B' 단량체는 다양한 초기 양의 A'-B 이량체화기 단백질에서 적정하는 동안 일정하게 유지되었다. 결합이 협력적이지 않은 경우(작은 c), 이량체화기 단백질이 과잉일 때 삼량체 복합체의 최종 양이 감소한다. 도 11d는 6- 및 12- 아미노산(AA) 링커를 사용한 디자인에 대해 CD에 의해 모니터링된 평형 변성 실험을 도시한다. 원은 실험 데이터를 나타내고, 선은 3-상태 단분자 펼침 모델에 맞춰져 있다. 디자인 모델은 측면에 도시된다. 도 11e는 ***1:1'*** 이종이량체의 계산된 프로파일에 맞춰진 6-잔기 링커(흑색)를 갖는 ***1'-2'***의 실험적인 SAXS 프로파일을 도시한다. 도 11f는 6-잔기 링커를 사용하는 유도된 이량체화 시스템을 도시한다. 도 11g는 2개-입력 AND 게이트 개략도를 도시한다. 도 11h는 3개-입력 AND 게이트를 도시한다.

도 12a 내지 도 12g는 CIPHR 두 개 입력 논리 게이트를 도시한다. 도 12a는 CIPHR 게이트가 단량체 또는 공유 연결된 단량체를 입력(좌측)으로 사용하여 DHD(상단)로부터 구축된 것을 도시한다; 일부 게이트는 디자인된 동족 상호 작용(중간 패널의 좌측) 만 활용하는 반면, 다른 게이트는 관찰된 분자 간 및 분자 내 결합 친화도 계층(중간 패널의 우측)을 활용한다. 도 12b 및 도 12c는 직교 DHD 상호 작용에 기초한 2개-입력 AND(12b) 및 OR(12c) CIPHR 논리 게이트를 도시한다. 도 12d 내지 도 12g는 다중특이적 및 경쟁적 단백질 결합으로부터 제작된 NOT(12d), NOR(12e), XNOR(12f), 및 NAND(12g) CIPHR 논리 게이트를 도시한다. 각 게이트에 대해, 흑색 점은 배경 성장에 대해 수정된 개별 Y2H 성장 측정 값을 나타내며, 평균 값은 막대로 표시된다. *는 배경에 대해 효모 성장이 없음을 나타낸다. 중간 및 우측 블록의 0과 1은 각각 상이한 입력 상태와 예상된 출력을 나타낸다.

도 13a 내지 도 13e는 3개-입력 CIPHR 논리 게이트를 도시한다. 도 13a는 3개-입력 AND 게이트의 개략도를 도시한다. 도 13b는 3개-입력 OR 게이트의 개략도를 도시한다. 도 13c는 Y2H 결과가 입력 중 하나를 사용한 3개-입력 OR 게이트의 활성화를 확인한 것을 도시한다. 도 13d는 DNF 게이트의 개략도를 도시한다. 도 13e는 Y2H 결과가 게이트의 적절한 활성화를 확인한 것을 도시한다. 각 게이트에 대해, 흑색 점은 배경 성장에 대해 수정된 개별 측정을 나타내며, 평균 값은 막대로 표시된다.

도 14a는 협력적인 유도된 이량체화 시스템의 분자적 구현을 도시하며, 결합은 세 개 성분이 모두 존재할 때만 발생한다. 도 14b는 ***1'*** 및 ***2***를 연결하는 가요성 링커에서 0, 2, 6, 12 및 24개 아미노산을 갖는 ***1'-2'*** 변이체의 크기 배제 크로마토그래피 프로파일을 도시한다.

도 15a 및 도 15b는 개별 Y2H 실험으로부터의 결합 친화도 구배를 도시한다. 도 15a는 8:8' 이종이량체가 이의 단량체의 동종이량체보다 더 단단히 결합함을 도시한다. 도 15b는 **1:1'**, **9:9'**, 및 **10:10'** 쌍의 단량체 간의 결합 친화도 구배를 도시한다.

도 16은 단량체 A와 단량체 B의 조합을 포함하는 예시적인 이종이량체 단백질을 도시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0073] 인용된 모든 참조문헌은 본원에 이의 전체가 참조로 포함된다. 본 출원 내에서, 다르게 언급되지 않는 한, 이용된 기법은 하기와 같은 몇몇 잘-알려진 임의의 참조문헌에서 발견될 수 있다: 문헌[*Molecular Cloning: A Laboratory Manual* (Sambrook, et al., 1989, Cold Spring Harbor Laboratory Press), *Gene Expression Technology* (Methods in Enzymology, Vol. 185, edited by D. Goeddel, 1991. Academic Press, San Diego, CA), "Guide to Protein Purification" in *Methods in Enzymology* (M.P. Deutshcer, ed., (1990) Academic Press, Inc.); *PCR Protocols: A Guide to Methods and Applications* (Innis, et al. 1990. Academic Press, San Diego, CA), *Culture of Animal Cells: A Manual of Basic Technique, 2nd Ed.* (R.I. Freshney. 1987. Liss, Inc. New York, NY), *Gene Transfer and Expression Protocols*, pp. 109-128, ed. E.J. Murray, The Humana Press Inc., Clifton, N.J.)], 및 Ambion 1998 카탈로그(Ambion, Austin, TX).

[0074] 본원에 사용된 바와 같이, 단수 형태는 달리 문맥상 명백하게 진술되지 않는 한 복수의 대상을 포함한다.

[0075] 본원에 사용된 바와 같이, 아미노산 잔기는 하기와 같이 약술된다: 알라닌(Ala; A), 아스파라긴(Asn; N), 아스파르트산(Asp; D), 아르기닌(Arg; R), 시스테인(Cys; C), 글루탐산(Glu; E), 글루타민(Gln; Q), 글리신(Gly; G), 히스티딘(His; H), 이소류신(Ile; I), 류신(Leu; L), 라이신(Lys; K), 메티오닌(Met; M), 페닐알라닌(Phe; F), 프롤린(Pro; P), 세린(Ser; S), 트레오닌(Thr; T), 트립토판(Trp; W), 티로신(Tyr; Y), 및 발린(Val; V).

[0076] 본 개시내용의 임의의 양태의 모든 실시형태는, 문맥에서 달리 명백하게 지시되지 않는 한, 조합으로 사용될 수 있다.

[0077] 문맥상 명백하게 달리 요구되지 않는 한, 본 명세서 및 청구범위 전반에 걸쳐, '포함하다', '포함하는' 등의 단어는, 배타적이거나 총망라한 의미가 아니라 포괄적인 의미로, 즉 "포함하지만, 이에 한정되지 않는"의 의미로 해석되어야 한다. 단수형 또는 복수형 수를 사용하는 단어는 또한 각각 복수형 및 단수형 수를 포함한다. 또한, 본 출원에서 사용될 때, "본원에서(여기서)", "상기" 및 "하기"의 단어, 및 유사한 의미의 단어는, 본 출원의 임의의 특정한 부분이 아닌 전체로서의 본 출원을 지칭하는 것이다.

[0078] 본 명세서에서 양태가 "포함하는"이라는 언어로 설명되는 모든 경우에, "이루어지는" 및/또는 "필수적으로 이루어지는"의 관점에서 설명된 달리 유사한 양태가 또한 제공된다는 것이 이해된다.

[0079] 본원에 사용된 용어 "계면 잔기" 또는 "계면 위치"는 이종이량체, 이종삼량체, 이종사량체 등에서 적어도 2개의 단량체 사이에서 상호 작용하는 아미노산 잔기 또는 위치를 의미한다. 상호 작용은 제1 단량체 중의 알파 나선으로부터의 적어도 수소가 제2 단량체 중의 알파 나선에서 측쇄에 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함한다. 일부 양태에서, 상호 작용은 적어도 하나의 수소 결합, 적어도 두 개의 수소 결합, 적어도 3개의 수소 결합, 적어도 4개의 수소 결합, 적어도 5개의 수소 결합, 적어도 6개의 수소 결합, 적어도 7개의 수소 결합, 적어도 8개의 수소 결합, 적어도 9개의 수소 결합, 및 적어도 10개의 수소 결합을 포함한다. 일부 양태에서, 계면 잔기는 소수성 잔기를 포함한다.

[0080] 본 개시내용의 실시형태의 설명은 개시된 정확한 형태로 본 개시내용을 완전하게 하거나 제한하고자 하는 것이 아니다. 본 개시내용의 구체적인 실시형태 및 이에 대한 실시예가 본원에 설명할 목적으로 기재되어 있지만, 당업자가 인식할 바와 같이 본 개시내용의 범위 내에서 다양한 등가의 변형이 가능하다.

[0081] 일 양태에서, 본 개시내용은

[0082] (a) 단량체 A 폴리펩타이드, 여기서 단량체 A 폴리펩타이드는 아미노산 링커에 의해 연결된 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드인 단량체 A 폴리펩타이드; 및

[0083] (b) 단량체 B 폴리펩타이드, 여기서 단량체 B 폴리펩타이드는 아미노산 링커에 의해 연결된 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드인 단량체 B 폴리펩타이드;를 포함하고,

[0084] 단량체 A 및 단량체 B는 비공유 상호 작용하여 디자인된 이종이량체 단백질을 형성하는, 디자인된 이종이량체

단백질을 제공한다.

[0085] 본 명세서는 2개의 상이한 알파-나선-함유 폴리펩타이드(단량체 A 및 단량체 B)의 비공유 상호 작용에 의해 형성된 본 양태에 따라 디자인된 이종이량체 단백질을 제공한다.

[0086] 추가 나선을 갖는 단백질 코일된 코일의 상호 작용 표면적을 두 배로 늘리고 모듈화된 수소 결합 네트워크를 통합함으로써, 본원에 기재된 바와 같이 광범위한 이종이량체 상호 작용 특이성을 달성할 수 있다. 중심 축 주위에 다양한 정도의 슈퍼코일을 가진 수백만 개의 나선형 백본이 생성되고 광범위한 수소 결합 네트워크를 수용하는 것을 검색한 다음 나선을 짧은 루프로 연결하고 나머지 서열을 디자인한다. 다음의 실시예에서 개시된 바와 같이, 대장균(*E coli*)에서 발현된 디자인은 이종이량체를 독점적으로 형성하고, 예시적인 디자인의 결정 구조는 계산 모델에 적합하며 디자인된 수소 결합 네트워크를 확인하였다. 독립적으로 발현되고 정제된 이종이량체 디자인을 혼합한 후, 네이티브(native) 질량 분석법에 의해 관찰된 대부분의 상호 작용은 디자인된 동족 쌍 사이에 있었다. 본원에 개시된 직교 폴리 펩타이드 이종이량체의 다량의 세트는, 예를 들어, 합성 단백질 논리 게이트, 전사 네트워크 및 기타 합성 생물학 응용을 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0087] 이종이량체는 일반적으로 두 개의 상이한 개체(종종 융합 단백질)를 결합할 수 있는 능력 때문에 생물 공학에서 동종이량체보다 더 유용하다. 이 분야에서 오랫동안 지속된 난제는 일련의 직교 상호 작용 단백질 이종이량체(동족 쌍을 선택적으로 형성하고 그 동안 다른 비(非) 동족 단량체와의 결합을 피하는 단량체)를 고안하는 것이었다. 본원에 개시된 것은 더 큰 세트로 프로그램 가능하게 확장될 수 있는 이러한 직교 이종이량체 세트를 포함한다. 유전적으로 융합된 이종이량체를 통해 두 개의 상이한 융합 단백질을 모으는 능력은 또한 본원에 개시된 바와 같이 단백질 기반 논리 게이트의 디자인을 가능하게 했다.

[0088] 일 실시형태에서, 단량체 A 및 단량체 B는 단량체 A와 단량체 B 사이의 계면에서의 적어도 하나의 디자인된 수소 결합 네트워크에 의해 결정된 이들의 상호 작용 특이성을 갖는다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며, (iv) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선을 포함한다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며, (iv) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선을 포함한다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며, (iv) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선을 포함한다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며, (iv) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선을 포함한다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며, (iv) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선을 포함한다.

[0089] 임의의 적합한 아미노산 링커는 각각의 단량체에서 알파 나선을 분리하는 데 사용될 수 있다. 길이 및 아미노산 함량은 의도된 용도에 따라 달라질 수 있으며, 본원의 교시 내용에 따라 당업자에 의해 결정될 수 있다. 폴리펩타이드 단량체는 검출 가능한 태그 및 정제 태그를 포함하는 임의의 다른 유용한 서열을 포함할 수 있다. 비(非) 제한적 일 실시형태에서, 단량체 A 및 단량체 B 중 적어도 하나는 헥사히스티딘 태그를 포함한다.

[0090] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은:

[0091] (a) 단량체 A 폴리펩타이드, 여기서 단량체 A 폴리펩타이드는 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고, 인접한 알파 나선은 선택적으로 아미노산 링커에 의해 연결될 수 있는 단량체 A 폴리펩타이드; 및

[0092] (b) 단량체 B 폴리펩타이드, 여기서 단량체 B 폴리펩타이드는 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생

폴리펩타이드이고, 인접한 알파 나선은 선택적으로 아미노산 링커에 의해 연결될 수 있는 단량체 B 폴리펩타이드;를 포함하고,

[0093] 단량체 A 및 단량체 B는 비공유 상호 작용하여 디자인된 이종이량체 단백질을 형성하는, 이종이량체를 제공한다.

[0094] 일 실시형태에서, 단량체 A 폴리펩타이드 및 단량체 B 폴리펩타이드는 단량체 A 폴리펩타이드와 단량체 B 폴리펩타이드 사이의 계면에서 적어도 하나의 디자인된 수소 결합 네트워크에 의해 결정된 이들의 상호 작용 특이성을 갖는다. 다른 실시형태에서,

[0095] (i) 단량체 A 폴리펩타이드는 2개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하거나;

[0096] (ii) 단량체 A 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하거나;

[0097] (iii) 단량체 A 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하거나;

[0098] (iv) 단량체 A 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는3개의 알파 나선을 포함하거나;

[0099] (v) 단량체 A 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하거나;

[0100] (vi) 단량체 A 폴리펩타이드는 5개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하거나;

[0101] (vii) 단량체 A 폴리펩타이드는 4개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 5개의 알파 나선을 포함하거나;

[0102] (viii) 단량체 A 폴리펩타이드는 5개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 5개의 알파 나선을 포함하거나;

[0103] (ix) 단량체 A 폴리펩타이드는 2개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 2개의 알파 나선을 포함하거나;

[0104] (x) 단량체 A 폴리펩타이드는 3개의 알파 나선을 포함하고 단량체 B 폴리펩타이드는 2개의 알파 나선을 포함한다.

[0105] 임의의 상기 실시형태의 일 실시형태에서,

[0106] (i) 단량체 A는 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고;

[0107] (ii) 단량체 B는 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고, 짝수의 서열번호는 단계 (i)에서 홀수의 서열번호의 결합 파트너이다.

[0108] 서열번호 1 내지 290의 아미노산 서열은 표 1A에 제공된다. "결합 파트너"는 표에 표시된 대로 순차적으로 번호가 지정되고 (그리고 유사하게 명명된다). 예를 들어, 서열번호 1(DHD9 A) 및 서열번호 2(DHD9 B)는 결합 파트너라서, 만약 단량체 A가 서열번호 1의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하면, 단량체 B는 서열번호 2의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 유사하게는, 서열번호 3 및 4는 결합 파트너이고, 서열번호 5 및 6은 결합 파트너이며, 서열번호 289 및 290은 결합 파트너이다. 당업자는 본원의 교시에 기초하여 결합 파트너가 의미하는 바를 명확하게 이해할 것이다.

표 1A

디자인 명칭	올리고머화 상태	사슬	디자인 서열
DHD9	이종이량체	a	GSPKEEARELIRKQKELIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRES KKINKRIKELIKS **서열번호 1**
DHD9	이종이량체	b	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRS **서열번호 2**
DHD13_XAAA	이종이량체	a	GTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKL LEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR **서열번호 3**
DHD13_XAAA	이종이량체	b	GTEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKI LEEIRELSKRSLELLREILYLSQEQKGSLVPR **서열번호 4**
DHD13_XAXA	이종이량체	a	TKEDILERQRKIIERAQEIIRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLL EESLRLLKELLELLEESAQLLYEQR **서열번호 5**
DHD13_XAXA	이종이량체	b	GSTEKRLLEEAERAHREAKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKK ILEEIRELSKRLLELLREILYLSQEQK **서열번호 6**
DHD13_XAAX	이종이량체	a	TKEDILERARKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLL EESLRLLKELLELSEELAQLLYEQR **서열번호 7**
DHD13_XAAX	이종이량체	b	GSTEKRLLEEAERAIREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKK ILEEIRELSKRSLELLREILYLLQEQK **서열번호 8**
DHD13_2:341	이종이량체	a	TKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELEYIIR **서열번호 9**
DHD13_2:341	이종이량체	b	MSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQRKANNGSETEKRLL EEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKILEEIREL SKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 10**
DHD13_AAAA	이종이량체	a	MTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILKEQEKIIRKPGSSEEAMKRSLKL IEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR **서열번호 11**
DHD13_AAAA	이종이량체	b	GTEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHKELTKIHQQSGSSEEAKKRALKI SQEIRELSKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 12**
DHD13_BAAA	이종이량체	a	TKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILKRSEEIIRKPGSSEEALETLRELQ EESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR **서열번호 13**
DHD13_BAAA	이종이량체	b	GSTEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRTEEIIRQSGSSEEAKDELRR IQEEIRELSKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 14**
DHD13_4:123	이종이량체	a	TTKRYLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQ **서열번호 15**
DHD13_4:123	이종이량체	b	GSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLSQQVNDVDEKALERQRK IIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELL ELSEESAQLLYEAR **서열번호 16**
DHD13_1:234	이종이량체	a	EAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEAR **서열번호 17**
DHD13_1:234	이종이량체	b	TTKRYLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKIL EEIRELSKRSLELLREILYLSQQVNDVDEKALERQRKIIERAQEIHRRQQE ILEELERIIRKPGS **서열번호 18**
DHD15	이종이량체	a	TREELLRENIELAKEHIEIMREILELLQKMEELLEKARGADEDVAKTIKEL LRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERS **서열번호 19**
DHD15	이종이량체	b	GTERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLKKARGADEKVLDELRK IIERIRELLDRSRKIHERSEEIAYKEE **서열번호 20**
DHD20	이종이량체	a	GDRQELIRRNIELLKEHIKILEEISQLIEELSELLDKSSSEEVVKRYKKIL ERYKQLLRKSQEIHKESSEIAKKES **서열번호 21**
DHD20	이종이량체	b	GDEQKLIERSQRMQKESLELLKEIIKILDTIEKLLDKPDSEELLDTIKKLH DTLKKIHDRNKKLLKEHEEILRQRSGSLVPR **서열번호 22**
DHD21	이종이량체	a	DKEEEYKRLLDEIKEILKESKEVLKDSKRVLEDIKRKVPDDDLVKLLEKHV RLLEEHVKLLEQLIREAEKSSK **서열번호 23**
DHD21	이종이량체	b	QGSSAEELLKKIKESEKKIRDSLRKIKEIIKKSRKEGVDDKQLDLIRKVVE SHRDLLRLHRDLLRLLREETS **서열번호 24**
DHD25	이종이량체	a	DIDESIKEVEKLLEEVEQSLQKLDDSLKKLLEKVNQDPDVDDSVRKIVKRH VEILKRHEEVLKRLIEVVKEHTKTVK **서열번호 25**
DHD25	이종이량체	b	GSDREEVHKEIVKLIREIIKIHKKILKIHEKIKNGEIDPSEILKLSEEIKK LTDTIIKIIEDLEQLTRDLRR **서열번호 26**
DHD27	이종이량체	a	DRKEIVKRHQKVVELLKESSKLLRESSKLLQRLLDKTGDENLQKAVDDQDK AIKRQETAIRKSQEASKKLD **서열번호 27**
DHD27	이종이량체	b	DNSEEIKKVAKTSREVAEYSERVAKENDKVVKTLEEGKIDESELLRLLEES IKIFDTALKLHEEAYKLHQDLVRKVS **서열번호 28**

[0109]

DHD30	이종이량체	a	DESEAASVAIESVQILVESVKLLEESVRILLDAVKKNGVEDLLRVAQRWEK LVDEWLKVVKRWLDNVRDIQR 서열번호 29
DHD30	이종이량체	b	GSDKAEEVEKSVRKIEESIKKIRKSIKKAEDAVQLLKEGKIDAKDFLRIVR EDLEVVKEDVEIVKEDVENVREFSS 서열번호 30
DHD33	이종이량체	a	SDKEVSDKLLKASKKLLKVSEELLEVVRRLLKALKDDELIKKIADLLRKII DKDKKFIRTSEEIVKESR 서열번호 31
DHD33	이종이량체	b	GSDLKEVLKTVEEAVKEIIKSSEELLQISRKILEISRVGVDEHEYISAIRE YLKALEKHIQILKKFIEILKELIRAVS 서열번호 32
DHD34_XAAXA	이종이량체	a	SKEEIDKIVKKHKKKIEEHKKKVDELKKLVEEHDKRVSQDKDDKVKKLSEE VKKIIKRLEEVSKRLEEVSKKLLKVISDKR 서열번호 33
DHD34_XAAXA	이종이량체	b	GSNDEELKKILETLDRILKKLDKILTRLIEVLKKSEDPNLDDKDYTELVKQ FIELIKKYEEVVKEYEEVVRQLIRLFS 서열번호 34
DHD34_XAXXA	이종이량체	a	SKEEIDKIVKKHKKKIEELKKLVDELKKLVEEHDKRVSQDKDDKVKKLSEE VKKIIKRVEEVAKRLEEVSKKLLKVISDKR 서열번호 35
DHD34_XAXXA	이종이량체	b	GSNDEELKKILETLDRILKKLEKILTRLIEVLKKSEDPNLDDKDYTELVKQ FIELIKKFEEVIKEYEEVVRQLIRLFS 서열번호 36
DHD34_XAAAA	이종이량체	a	SKEEIDKIVKKHKKKIEEHKKKVDEHKKLVEEHDKRVSQDKDDKVKKLSEE LKKISKRLEEVSKRLEEVSKKLLKVISDKR 서열번호 37
DHD34_XAAAA	이종이량체	b	GSNDEELKKILETLDRILKKLDKILTRLDEVLKKSEDPNLDDKDYTELVKQ YIELVKKYEEVVKEYEEVVRQLIRLFS 서열번호 38
DHD36	이종이량체	a	DHSRKLKEILDRLRKHVKRLKEHLDELRDLVRQVPEDKLLEHVVKLSDKIL QISERAVREFTKSVDKDS 서열번호 39
DHD36	이종이량체	b	GSDKKDELERILDEIRRLIERLDEILSRLNKLLELLKHGVPNAKEVVKDYI RLLKEYLELVKEFLKLVKRHADLVS 서열번호 40
DHD37_ABXB	이종이량체	a	DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSE RSVRIVKTVIKIFEDSVRKKE 서열번호 41
DHD37_ABXB	이종이량체	b	GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVE LLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE 서열번호 42
DHD37_BBBB	이종이량체	a	MDEEDHLKKLKTHLEKLERHLKLLEDHAKKLEDILKERPEDSAVKESIDEL RRSIELVRESIEIFRQSVEEEE 서열번호 43
DHD37_BBBB	이종이량체	b	GDVKELTKILDTLTKILETATKVIKDATKLLEEHRKSDKPDPRLIETHKKL VEEHETLVRQHKELAEEHLKRTR 서열번호 44
DHD37_XBXB	이종이량체	a	DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKLLKELRDILSENPEDERVKDVIDELE RVIRIVKTVIKIFEDSVRKKE 서열번호 45
DHD37_XBXB	이종이량체	b	GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDLNKVLEKLRRSERKDPKVIETVVE LLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE 서열번호 46
DHD37_AXXB	이종이량체	a	DSDEHLKKLKTFLENLRRLEDLLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSE RVVRTVKTVIKIFEDSVRKKE 서열번호 47
DHD37_AXXB	이종이량체	b	GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKVVDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVE LLKRLEKLIKELLEIAKTHAKKVE 서열번호 48
DHD37_3:124	이종이량체	a	DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSEN 서열번호 49
DHD37_3:124	이종이량체	b	EDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKLEKTKPDSKTAKELDKLLD TLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKEL LEIAKTHAKKVE 서열번호 50
DHD37_1:234	이종이량체	a	DSDEHLYKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDAIDLSE RSVRIVKTVIKIFEDSVRKKEKRPIDKRDDKELDKLLDTLEKILQTATKII DDANKLLEYLRR 서열번호 51
DHD37_1:234	이종이량체	b	GDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE 서열번호 52
DHD37_AXBB	이종이량체	a	DSDEHLDRLDKHLKKLKTFLENLRRHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSK TVIKIFEDSVRKKERSVRIVE 서열번호 53
DHD37_AXBB	이종이량체	b	GSDDKEATKIIDDLDKLLDTLEKILQTANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVK AVKELLEIAKTHAELLKRHEKKVE 서열번호 54
DHD37_XBBA	이종이량체	a	DSDEHIKQLRDHLDRLDKHLKKLKTFLENLRRILSENPEDERVKTVIKIFE DSVRKKERSVRIVKDVIDLSE 서열번호 55
DHD37_XBBA	이종이량체	b	GSDDKEANKLLEKATKIIDDLDKLLDTLEKILQTLRRSERKDPKAVKELLE IAKTHAELLKRHEKVVETYVKKVE 서열번호 56
DHD39	이종이량체	a	DHSRKLEEILDRLRKHVKRLLEHLRELLSLVKENPEDKDLVEVLELSLAIL RRSLEAVEAFLKSVTKKDPDDEDLRRKADEIRKEVEEIKKSLAEVEKEIYK LK 서열번호 57

[0110]

DHD39	이종이량체	b	GSSADDVLEDILKIIRELIEILDQILSLLNQLLKLLRHGVPNAKKVVEKYK EILELYLQLVSLFLKIVKTHADAVSGKIDKKAEEEIKKEEEKIKEKLRQAK DILKKLQEEIDKTR 서열번호 58
DHD40	이종이량체	a	DRDAHLYKLLTFLEQLVRHLDRLVKHITQLRDIVKKDPEDERAVDVIRQSV RSLEIVITVLKIFVDSVSDAARSKEAEKIVRKIRKEIDEIRQKLREIDKEV KKTTS 서열번호 59
DHD40	이종이량체	b	GSNDKVLDKILDILDRILRLATRVIDLANKLLQVKKKSTHKDPRIVETYKE LLKIHETAVRLLLELADLHRRLKSKDEEANKRVETELDRIRKKVKDIEDKV RKLEDKVRKTAS 서열번호 60
DHD43	이종이량체	a	NDLSKEVLKKLEKSVEELLRRVQKSVKEAQKRGLLSDELVDRHLKILNQLV KRHLELLQEVIKRSDKK 서열번호 61
DHD43	이종이량체	b	GSDEAVKRVVEKSLKILDEVIKKSLDILRELIELQIRHAKDDESVIRASKS ALKDAIEALKKSLDEIKKALKRSADEG 서열번호 62
DHD65	이종이량체	a	SSEEVVKVHEKVVKLHKEILELLKKIIKIHETAARDPDDKDSIKKLSDEIK KIVKRIEDISDQAKRESSDAQRKQS 서열번호 63
DHD65	이종이량체	b	DKEEESKELLKKLKEILKRSEELLEESKELLKLAKNGEIDESELADADRKL NKKHEKLVQDIQDLLREHERQDR 서열번호 64
DHD70	이종이량체	a	DEKKKIDKIVKETEDLLQKSEKLLQQSKEAVKRIRSQVKENEIVDRLLRIS EELLKISRRLVEISRRIASTLS 서열번호 65
DHD70	이종이량체	b	GSSKEEVIRLLKENVRLIKENLELLTRNLKLITDLVRGSNGSEEKIKTLKE LLKEYRELLKRYRKLVEDYKRLVDKHD 서열번호 66
DHD88	이종이량체	a	EIQELIKSSRRIIEESKELIKESEEVLRRIKEILDRIRNGVDNQEDLLREI LKLLTKNLKIIQRNLKLLQDNAEILKRLVS 서열번호 67
DHD88	이종이량체	b	GSYIEDVIKKILDVSRELIKLSRTIIKISEEINKQLQQGRDTKDLVKKYDE IIKKYTRIVQHYTELIKELQKLLS 서열번호 68
DHD89	이종이량체	a	SPTEEAIQLSQRVIELSKRVIELSKEILKLLKRVLDLLPDLDKNEEKRLDD YDKELKEYDKELKKYEKRLKDLAS 서열번호 69
DHD89	이종이량체	b	GSEEEEILKIQKELLRIQSEILDKQKKILDTLRSNGAVTEEVRSILEKVER LSEEAKELSKEAKELTKEVSKLIS 서열번호 70
DHD90	이종이량체	a	SPLKELNNQLLRLLRELVKVSKKIVDLSKTIIEVLKHTDLDPRLLDSLEKS QQELDKSQKELDKVVKELTKVNKKLQ 서열번호 71
DHD90	이종이량체	b	GSPLEDLVRKYDELVKTYEKLVEEFKKAVDKYDKAVKKAPVSKEATDSLDL IRKVLELLDRNLKLIKENAKLIKELLK 서열번호 72
DHD91	이종이량체	a	SPTRENEKVIKENEKVISDNERVLEEVVKVVETATDRKEIQDAVDEVRKSV DKLRDSVRKLEESVRTLD 서열번호 73
DHD91	이종이량체	b	GSPIKDISKRLLEISKRLVEISDRIVELLQRIADSKDPNKDLQKEVKDVLE EYKRLVREYREVVKEYEKVVS 서열번호 74
DHD92	이종이량체	a	DEDEHVKQLIKNADLLRKHAELLKELVKLFQEIASQIPDDRVAKKVTDVVD RIDKILKQTEKLVRRTKQILDYSR 서열번호 75
DHD92	이종이량체	b	GSNLEELVKLLKEVLEMHERLLRIHEDLVEAHKSNASDKESERKLKKSDKD IKESLKKIKSIIDQVRYIQS 서열번호 76
DHD93	이종이량체	a	PVEDIIEESLRLLEESLKLLNRILKLLEDSLRKLPRSEEWRQRLDEFRKKL EDWKEELERWIEDVRYKKT 서열번호 77
DHD93	이종이량체	b	GSDEDYESREIIDEIRKLLDRSKKIVHRSQRLVERVKSTPLSEDQEDLIRR HEETINRHRELVKELEKVLEDHERHIR 서열번호 78
DHD94	이종이량체	a	PEEDSRRVLERFVRVSREVLKVLEEFLRVSEELLREADRDRDRRLEEYERQ VDELREEIRRYKEEVDKFDKEVKYYKK 서열번호 79
DHD94	이종이량체	b	GSPEKDENRKLLDKVRKLVEKSRRLVEELRKLVDQSTKNGLIDEKALRKQQ EVLRKVEEVLEKQERVLRELEEISYRVI 서열번호 80
DHD94_3:214	이종이량체	a	GSPERDENRKLLDKVRKLVEKSRRLVEELRKLVDQSTKN 서열번호 81
DHD94_3:214	이종이량체	b	GSDEKALRKQQEVLRKVEEVLEKQERVLRELEEISYRVITRGEDHKAEEDS RRVLERFVRVSREVLKVLEEFLRVSEELLREADRDRDRRLEEYERQVDELR EEIRRYKEEVDKFDKEVKYYKK 서열번호 82
DHD94_2:143	이종이량체	a	GSDRRLEEYERQVDELREEIRRYKEEVDKFDKEVKYYKK 서열번호 83
DHD94_2:143	이종이량체	b	GSPERDENRKLLDKVRKLVEKSRRLVEELRKLVDQSTKNGLIDEKALRKQQ EVLRKVEEVLEKQERVLRELEEISYRVITRGEDHKAEEDSRRVLERFVRVS REVLKVLEEFLRVSEELLREADR 서열번호 84
DHD95	이종이량체	a	DLSEESKKFVEKVKKLEKESRELEKQVKKIEEDSRSVENDVQKEFLELLKR LLDIQKKVVEVLREVVKVQQYVDS 서열번호 85

[0111]

[0112]

DHD95	이종이량체	b	GSDSEYESRQVLRELDTVLKDSHTVLEALRQVIRDSQDVVSKSDEESRRVI DDLEKVIQDSKKVLDDIKRLIDKSKSIKS **서열번호 86**
DHD96	이종이량체	a	NEDELLKLLTENLKLLDENLKLLRENLSLLRQANNITDKNRIREIVKQSKE IVKQSREILKQSKEIVERIKYIVS **서열번호 87**
DHD96	이종이량체	b	GSSLYELTQRYEKLVQQYEELVKDYRRLVKKLEKLKRDNKPDKRLLKEIVD VIKKSVEIIDRSLKLLEESIKILEETD **서열번호 88**
DHD97	이종이량체	a	SQERSLEILKRILDVLKESLEILKESLSILRQLASRIKNPNRKIEEILKES DKIIKESDKVLKEIEEVIRYSS **서열번호 89**
DHD97	이종이량체	b	GSDIEYESKEILELIKELLKLSRELLKESRRALELVRKSRDDSIVEEVIQV HKKVLDIHKEVLKIVRKVVEVHRRVKS **서열번호 90**
DHD98	이종이량체	a	SKKDESTKLERLAEKIDEITKRIEELVKDVKRKSSEGVDKDQQQKIDEVFQ KLLDLQREILEILDRILKVQQYILD **서열번호 91**
DHD98	이종이량체	b	GSDLEYLNRRLLQLIKTLIDLNRHLLKLIDKLKKLNSREGDEEKIKEESKQ IQEQFKEIVERSKEIIKQIKEIIKRSQ **서열번호 92**
DHD99	이종이량체	a	DFERSSRRLEKVVEDLRRSSDRLREVIDELRKSADEKDEDEDLRRARKEHR DLIEELKRALEKQEEIIKHLQELVYRQL **서열번호 93**
DHD99	이종이량체	b	GSEESEEVRKVVERIKKISRELEEVVKELDRVSKEFDRHGETDEIVREHER IVEKLEEIVKKHTKIVEELAEIVYKQQ **서열번호 94**
DHD100	이종이량체	a	SDDDSVRVLDEIVKILDESVKLLKESLKLLDDFLRTKPDDHLKEVVKESKK VVEQSKKVLDRIKKIIYESK **서열번호 95**
DHD100	이종이량체	b	GSDLLYLSKELLKLVRELLKLSRELVELSRRLVNSTHKSPELVKKYDKLVK KYQDLLKKLADVADEYLRQRS **서열번호 96**
DHD101	이종이량체	a	DEKDYHRRLIEHLEDLVRRHEELIKRQKKVVEELERRGLDERLRRVVDRFR RSSERWEEVIERFRQVVDKLRKSVE **서열번호 97**
DHD101	이종이량체	b	GSDAYDLDRIVKEHRRLVEEQRELVEELEKLVRRQEDHRVDKKESHEILER LERIIRRSTRILTELEKLTDEFERRTR **서열번호 98**
DHD102	이종이량체	a	DERYRAREHIRRVEEHTKRLRHILKRLREHEEKLRRELKPGDEITESVDRF KKIVDQFEESIKKFETVSEELRKSDS **서열번호 99**
DHD102	이종이량체	b	GSDRQRILDRLDKILEKLDDILKKLKDILETLSKDDVSDRRHKDLVEKFRE LVDTHHKLVERYRELVYQNR **서열번호 100**
DHD102_1:243	이종이량체	a	GSDEITESVDRFKKIVDQFEESIKKFETVSEELRKSIS **서열번호 101**
DHD102_1:243	이종이량체	b	GSDPQRAADRLDKILEKLDDILKKLKDILETLSKDDVKDRRAKDLVEKFRE LVDTHHKLVERYRELVYTATAGSDLARELIRRVEEHTKRLRHILKRLREHE EKLRR **서열번호 102**
DHD103	이종이량체	a	NADDQLATSIKKLEDSIDQLIKIVRKFEESVKKLQKHGVDQHHVEILRKIV EIFRQHIEKLKKHLEKLRYTSS **서열번호 103**
DHD103	이종이량체	b	GSDKEYLVTEHEKLVREHEKIVSEIEKLVKKHEAGVDESELEEILKKVEKL LRKLDEILEQLTQLLRKTE **서열번호 104**
DHD103_1:423	이종이량체	a	GSDQHVVEILRKIVEIFRQHIEKLKKHLEKLRYTSS **서열번호 105**
DHD103_1:423	이종이량체	b	GSDAEYLVTEHEKLVREHEKIVSEIEKLVKKHEKGVDESELEEILKKVEKL LRKLDEILEQLTQLLRKAEKHIDKHSKAADQLATSIKKLEDSIDQLIKIVR KFEESVKKLQKH **서열번호 106**
DHD104	이종이량체	a	DEDDDIRRVLDESRRVLEHSRRVLKRSEEVLEKASRKKEKDTEEIEKHLKR LREHAKKLEKHRRELDDFLYKEI **서열번호 107**
DHD104	이종이량체	b	GSRDKYLLERLNDILKKLDEIVDKLSDILKRLKDVRHDDRLQELVERYKEI VKEYKRIVEEYEKLVREFEEQQR **서열번호 108**
DHD105	이종이량체	a	DRDYEDKEFKKIIKELEDVQEELKKLQEKIKRFSSELEEPNELLKEQLKVN EEQLEVNKKILKILRDQLKQNE **서열번호 109**
DHD105	이종이량체	b	GSDAEYKVRESVKRSKESVKHSEDVVDKLNKSVKLSESGHSDAEKASRELV KLVREVVELSREVIKLSEKVLRVIS **서열번호 110**
DHD106	이종이량체	a	DLQYKQEKLIRHFDRVVREWDKLVRKFSKVLEKQKHESKDKELEEASRRVD ELIKRLREQLKRSKEILRRLKELSRKSS **서열번호 111**
DHD106	이종이량체	b	GSDWEELLRRLEKVLQEYEEIVKELIDLIERLIKVSEDKSKDASEYKKLVT ELEKLISKLEEISKKLEELVKEYEYKTE **서열번호 112**
DHD107	이종이량체	a	DAKDELEKSLQEIEESLKELKKLLEELDKSLRELTSQGRNKKLEEHIKKVQ KFIELVKKYIKAVQDYLKEVRYDNS **서열번호 113**
DHD107	이종이량체	b	GSDKERAARATEEMVKLTKKLLKAVEDLVRDVRRLLKEGLISEKHARIAET ILEVFKKHAKIIKKHVDIVKYDES **서열번호 114**
DHD108	이종이량체	a	GSPLKERLLEIQRDLDRVLEEVVERLLRIQERLDSVVERKPPDVHEEYKYI VDEIREIVERVVREYEEIVKRIDEEVR **서열번호 115**

DHD108	이종이량체	b	GSEEDERIRYDLDRIRKDVRRKLEEIRQRVRELEKKLRDAGHRRDEKELLR ELIETSKDILRLVEELLKKIIDKSEDLLRKTE 서열번호 116
DHD109	이종이량체	a	GSDEEDYINENVEKDVRDIEDDVRRINERIRELLEKIRTEEVLQRVLEEHH ELVERVLRKLVEILRKHEEENR 서열번호 117
DHD109	이종이량체	b	GSDEEEYYKEKLHKLLREIEELLKHYRELVRRLEELVKRGELDKDTAAHIL ERLSELLERIIRRVAHTLRRLSEERR 서열번호 118
DHD110	이종이량체	a	GSDEDEISYDSKRRVEEIVRQAREKSEKSRKDIEDVAEVLRKGDVSEKEVV DELVKVLEEQVKVLREAVERLREVLKKQVDDVR 서열번호 119
DHD110	이종이량체	b	GSDIVELVDHLLKRSLKLLEELAELVRRLLEKSTELLKRRTEEHKEEVVEE SEYMVRELEERLRRVVDESEKLVRDADKHIR 서열번호 120
DHD111	이종이량체	a	GSKEKDIVKTLVDLLRENLETLERLIEEVVRLLKENVDVRDEGRDDKDSER ILRDIKRRIDEAAKESREIIERIEKEVEYRSR 서열번호 121
DHD111	이종이량체	b	GSPEVDVLRRIVREILKASEELLRLLRKLIDEALKLSERKRDSQEYREVVD RVKKELERLLDEYRKLVEELKEKLRYDTR 서열번호 122
DHD112	이종이량체	a	GSDKRYESEKLKRRLDEAVEKVREVVERVERESDRVLEEVRRRRESKEVVD KVIEDNDKALEDVLRVVDEVAKVVRDVVRENTR 서열번호 123
DHD112	이종이량체	b	GSPREYHSKDILRKVDEILERIRRHADRVKKKSERLKRENVDVNEHSKDVK RVIRELLELVKELLRLAKKHSDDQQE 서열번호 124
DHD113	이종이량체	a	GSDEDEILYHSERLLQKLKKELDDLKEKSRELLEELKKEDPDDRLIERIIR LHDEVLKDLDEVLKNILEVHREVLERLR 서열번호 125
DHD113	이종이량체	b	DKLDRLLKIHEEALRRAEELIKRLLDIHRRALDLARRGELDDYLLKESERE LREIIRRAREELKESRDRLEEISR 서열번호 126
DHD114	이종이량체	a	GSPKEELIRRVLEEVKRLNEKLLEIIRRAAELVKRANDELPETEKLREIDR ELEKKLKEIEDELRRIDKELDDALYEIED 서열번호 127
DHD114	이종이량체	b	GSPKLDKLRELLERNLEKLREILEEVLKILRTNLERVREDIRDEDVLQEYE RLIRKAEEDLRRVLKEYDDLLKKLVYELR 서열번호 128
DHD115	이종이량체	a	GSKEDESVKRAEEIVRTLLKLLEDSLREAERSLRDIKNGEDEHNLRRISEK LEELSKRITETIERLLRELQYTSR 서열번호 129
DHD115	이종이량체	b	GSPNQELLDRVRKILEDLLRLNEELVRLNKELLKRALEMRRKNRDSEEVLE RLAEEYRKRLEEYRRELEKLLEELEETIYRYKR 서열번호 130
DHD116	이종이량체	a	GSDESEEAQHEVEKVLDDIRRLSEHLQKRLEEVLEEVYELRREGSDRTEVV ELLKEVIREIVRVNREALERLLRVVEEAVKRNE 서열번호 131
DHD116	이종이량체	b	GSDEEELVETVKRIQKEILDRLTELAKLLVEIQREIKKLKDEGEDDKELKR LSDELEEKVRQVVEEIKRLSDELEETVEYVSR 서열번호 132
DHD117	이종이량체	a	GSDEEEEVVRRAEELVKEHEELIERVIRTHEELVYKLEDQGADKKLVDVLK RVVEESERVAREIVKVSRELIRLLEEASR 서열번호 133
DHD117	이종이량체	b	GSSKEEILKELEDLQRRLIEELKKLQERVVELLEELIKRLRDRGRDDKHLK RLVKEVRRLSEEVLRSIKEVSDRVRYQLR 서열번호 134
DHD118	이종이량체	a	GSDKEEESEYLLRDLVRLLEKVKEKIEEVNREVEKLLKKVKDGRLDRREVL REILRLNRELAEIIKEVVDRIRHVVERSER 서열번호 135
DHD118	이종이량체	b	GSDLHEVVYETKELLKRIEEVVEELRKKSEDIIRKAERGEISEDELKRLQE EIAREAKKLLDEIKRVLERHLEQTL 서열번호 136
DHD119	이종이량체	a	GSPVEEIIKEVVKRVIEVQEKVLRIISHAVKRVVEVQKKYDPGSEESNRVV EEVKKTIEDAIRESDEVVDEVVKRIQYTVR 서열번호 137
DHD119	이종이량체	b	GSPEQEIADRILTEIRESQKELERLARKILKLLDESQEKAKRGRLSEEESD ELLERIKKELDELLERSKELLKKIEYELR 서열번호 138
DHD120	이종이량체	a	GSDEDKEANRVLDEVLKTVRDLLETANEVLKEVLYRLKRTDDQEKVVRTLT EVLKEHLKLVEEIVRILDKVLKEHLETEK 서열번호 139
DHD120	이종이량체	b	GSPEDDVLRRLEEVSEKILRVAEDVARQLREVSEKITQGKVDRKEWEEDIK RLKRELEELLREWKEEIERLTYELR 서열번호 140
DHD121	이종이량체	a	GSRREEVVKRIRELLKRNKELIDRIRELLEENEYLDKDARDKDVLRRSVEL LEELVRILEESVELAKEIIKLLREVVE 서열번호 141
DHD121	이종이량체	b	GSDEKEDNRRLQHKIERILEKNEDLQRKLEEILELLERGEADEEKIDRLRK AVEDYRRVVEEIKEDVKRHKYTVR 서열번호 142
DHD122	이종이량체	a	GSDEKEEAKKASEESVRTVERILEELLKASEESVELLRRGEDAKDVVERSK EALKRVKELLDEVVKRSDEILKYIHN 서열번호 143
DHD122	이종이량체	b	GSDEKKLINEVVETQKRLIKEAAKRLSEVVRHQTELIRELREKNVDDKDVE KLLKESLDLAEEIVRRIKELLDESKKLVEYVSN 서열번호 144
DHD123	이종이량체	a	GSPDMDEVKRVLDELIEIQEEILREIKRVLEKLIKIQEDNGSEYESREVVR EIVEIARKLVERSRRVVKKITETLQ 서열번호 145
DHD123	이종이량체	b	GSDERYATREIVERIERIAREILKRTEEIVREVREVLSRDVDQEEVVRRLA DLLRESVELVQHLVRRVEELLQESVERKK 서열번호 146

[0113]

[0114]

DHD124	이종이량체	a	GSPEREALREVLEDLKRVTDRLRELVERVLEELKKVTDHVDSERILRESRR VLKELKDIIEEILRESEKVLEKLKYTED **서열번호 147**
DHD124	이종이량체	b	GSPAREILEEVVKKHLEVVEDAARILEEIIREHEKAVREDRDKKELEEISR DLLRKAREALKKVKDISDDLSREIEYVAS **서열번호 148**
DHD125	이종이량체	a	GSPVEEAIKKVIDDLRDVQRKIRELVEELIRLLEEVQRDNDKRESEYVVER VEEILRRITETSREVVRKAVEDLS **서열번호 149**
DHD125	이종이량체	b	GSDSDEKAEYLLKEMERVVRESDEVVKKILRDLEEVLERLRRGEISEDDVT EILKELAERHIRAIEELVRRLRELLERHKR **서열번호 150**
DHD126	이종이량체	a	GSPVEEVLKELSEVNERVRDIAREIIERLSEVNEEVKETDDEDELKKISKK VVDEVEDLLRKILEVSEEVVRRVEYHDR **서열번호 151**
DHD126	이종이량체	b	GSPKEDILREVLRRHKEIVREIVRLVREAVETHLELVKRNSDDRDAQDVIR KLEEDLERLVRHAQEVIEEIFYRLH **서열번호 152**
DHD127	이종이량체	a	GSPRSYLLKELADLSQHLVRLLERLVRESERVVEVLERGEVDEEELKRLED LHRELEKAVREVRETHREIRERSR **서열번호 153**
DHD127	이종이량체	b	GSDREYIIKDILDSQEHLLRLIEELLETQKELLEILKRRPDSVERVRELVR RSKEIADEIRRQSDRNVRLLEEVSK **서열번호 154**
DHD128	이종이량체	a	GSDEKDEIRHVIESVERLIEDIKRLLKTLRELAHDDSDKKTVKEVLDRVKE MIERHRRELEEHRKELERAEYEVR **서열번호 155**
DHD128	이종이량체	b	GSESEDRIKELLKRHIELVERHEELLHEIKKLIDLEEKDDKDREEAVKRID DAIKESEEMLEESKEILEEIEYLNR **서열번호 156**
DHD129	이종이량체	a	GSSLEDSVRLNDEVVKVVERVVRLNQEVVRLIKHATDVEDEETVKYVLERV REVLDESREVLKRVHELLEESERRLE **서열번호 157**
DHD129	이종이량체	b	GSHEKDIVYKVEDLVRKSDRIAERAREIVKRSRDIMREIRKDKDNKKLSDD LLKVTRDLQRVVDELEELSRELLRVAEESRK **서열번호 158**
DHD130	이종이량체	a	GSPELDEVKKLIDELKKSVERLEESIREVKESIKKLRKGDIDAEENIKLLK ENIKIVRENIKIIKEIIDVVQYVLR **서열번호 159**
DHD130	이종이량체	b	GSDEEEIEELLRELEKLLKKSEEALEESKKLIDESEELLRRDRLDKEKHVR ASEEHVKLSEEHLRISREIVKILEKAVYSTR **서열번호 160**
DHD131	이종이량체	a	GSDESDRIRKIVEESDEIVKESRKLAERARELIKESEDKRVSEERNERLLE ELLRILDENAELLKRNLELLKEVLYRTR **서열번호 161**
DHD131	이종이량체	b	GSDEDDELERLLREYHRVLREYEKLLEELRRLYEEYKRGEVSEEESDRILR EIKEILDKSERLWDLSEEVWRTLLYQAE **서열번호 162**
DHD132	이종이량체	a	GSDKKDASRRAIRVLHEFVRVSEEVLEVLRKSVESLKRLDVDEKIKRTHDR IEEELRRWKRELEELIERLREWEYHQD **서열번호 163**
DHD132	이종이량체	b	GSDDEEEDKRLLEEVKRSLDTDERILEKLRHSLERQLEDVDKDEDSRRVLR ELDEITKRSREVVKRLRKLAYESK **서열번호 164**
DHD133	이종이량체	a	GSDKEYKLDRILRRLDELIKQLSRILEEIERLVDELEREPLDDKEVQDVIE RIVELIDEHLELLKEYIKLLEEYIKTTK **서열번호 165**
DHD133	이종이량체	b	GSPSKEYQEKSAERQKELLHEYEKLVRHLRELVEKLQRRELDKEEVLRRLV EILERLKDLHKKIEDAHRKNEEAHKENK **서열번호 166**
DHD134	이종이량체	a	GSRDRKISEELIKALEDHIRMLEELIRAIEEHIKLAERGVDEKELRESLEE LKKIVDELEKSLEELRKLAERYKYETR **서열번호 167**
DHD134	이종이량체	b	GSPKEESVEELKRVIDKHEEILRELKRVLEEHERVSHDEDENELRRSLERL KHILDRLHESLKELHELLKKNEYTER **서열번호 168**
DHD135	이종이량체	a	GSDHEYWVKIVERILRVMEKHAEIVKKHLEIVERVVREGPSEDLRRKLKES LREIEESLRELKELLDELDELSEKTR **서열번호 169**
DHD135	이종이량체	b	GSDEEYVTRSQRRLKRLLEEYIKVVEEHARLVERNERDDKELKRSIDELDK LTKELLELVKRYKELVDKTET **서열번호 170**
DHD136	이종이량체	a	GSDKEEIVKLQDEVIKTLERHLDILRKHIDLLEKLKDHLSEELKERVDRSI KKLEESIKRLERIIEELQELAEYSL **서열번호 171**
DHD136	이종이량체	b	GSREEELKESAEELERSVRELKKEADKYKEEVDRLHYRGKVDKDWVRVVEK LIKLVEEHLELIREHLELLKEERR **서열번호 172**
DHD137	이종이량체	a	GSDMEYELKKSAEELRKSLEELKRILDELHKSLRELRRHGDDEEYVQTVEE LRKELEEHAKKLEEHLKELERVAT **서열번호 173**
DHD137	이종이량체	b	PEYELKKSVDDLKRDVDRLVEEVEEVFELSKERLREDRKHLELVEEMVRLI EKHLELIKEHLKLADDHVR **서열번호 174**
DHD138	이종이량체	a	GSREKDESKELNDEYKKLLEEYERLLRRSEELVKRAKGPRDEKELKRILEE NEDILRRTKEILERTKEISEEQKYRRR **서열번호 175**
DHD138	이종이량체	b	GSDKDERQERLNEESDKSNEESERSNRESEELNRRARGPNDEKELQEILDR HLELLERNQRLLDENKEILRESQYLND **서열번호 176**
DHD139	이종이량체	a	GSENKYILKEILKLLRENLKLLHDILRLLDENLEELEKHGAKDLDDYRRKI EEIRKKVEDYREKIEEIEKKVERDR **서열번호 177**

[0115]

DHD139	이종이량체	b	GSESEYTQEEILELLKESIKLLREILRLLEESEELWRRENTKSERSEEIKE RAKEAIKRSEEILERVKRLSDHSR **서열번호 178**
DHD140	이종이량체	a	GSDEEEANYVSDKAVKIAEDVQELLKELLELSEVVRRGEVDEDEYDRVLRK LQEVMKEYEEVLKEYEEVSRKHE **서열번호 179**
DHD140	이종이량체	b	GSPEKYLIKTQEELLRRHAEILEDLIRKVERQVDLRRKVDERDEDLKRELE RSLRELERLVRESSRLVEEIRELSKEIKR **서열번호 180**
DHD141	이종이량체	a	GSDEEYELERISRESKELLERYKRLLREYQELLKELRHVKDLDRAVKIIHE LMRVSKELVEISHRLLELHERLVRRRK **서열번호 181**
DHD141	이종이량체	b	GSEKEYIEKLSRKIEEDIRRSEERAKDSERLVRRLEELAKRKRLDLDDVLR VAEENLEILEDNLRILEEILKEQDKSNR **서열번호 182**
DHD142	이종이량체	a	GSPHEEVVELHERVMEISERAVELIQRIIDIIRRIREDDKDIEKLVKTIRD LVREYEELHRELEEIDEEIYKKSE **서열번호 183**
DHD142	이종이량체	b	GSDHEDVVRLHEDLVRKQEDARRVLEEIVRLAEEIVEVIKKDEKDKDRVTR LVEEIEKLVEEYKKKVDEMRKISDEIKYRSR **서열번호 184**
DHD143	이종이량체	a	GSRAREVVKRAKRIIEEWQKILEEWRRILEEWRRLLEDERVDDRDNERIIR ENERVIRENEKIIRDVIRLLEELLYERR **서열번호 185**
DHD143	이종이량체	b	GSREDEELEEEIDRIRQMVEEYEELVKEYEELTEKYKQGKVDKEESKKIIE KSERLLDLSQDAVRKVKEIIRRILYTNR **서열번호 186**
DHD144	이종이량체	a	GSPKEEIVKLHDESAELHRRSVEVADEILKMHERSKDVDDERESRELSKEI ERLIREVEEVSKRIKRLSEEVEYLVR **서열번호 187**
DHD144	이종이량체	b	GSPLEEILKIQRRINKIQDDINKILHEILRMQEKLNRSSDKDEVEESLRRI RELIKRIKDLSKEIEDLSREVKYRTT **서열번호 188**
DHD145	이종이량체	a	GSPEDEHVYVVREIYEVLREHAEVLEENREVIERLLEAKKRGDKSEELVKE LKKSIDKLKEISRKLEEIVKELEKVSEKLK **서열번호 189**
DHD145	이종이량체	b	GSDEDETSYRILELLREIVRASRELIRLSEELLEVARRDDKDETVLETLIR EYKELLDRYRRLIEELTRLVEEYEERSR **서열번호 190**
DHD146	이종이량체	a	GSTQEEINRIQHEVLRIQEEIDEILRDIVEKLKAISRGELDHEVVKDVEDK VREALEKSEELLDKSRKVEYKSE **서열번호 191**
DHD146	이종이량체	b	GSDEEELNRELLEKSKRLVDINRDIIRTAQELIEMLKDSKDGRVDEDTKRE LRDKLRKLEEKLERVREELRKYEELLRYVQR **서열번호 192**
DHD147	이종이량체	a	GSDEKDRVYEILKEVQRLVKEYRDISKEIEDLVKHYEHITDDEAQEVSKEL IDKSLRASEIVRELIRLIKELLDELE **서열번호 193**
DHD147	이종이량체	b	GSDEEDVLYHLRELLEELKRVSDDYERLVREIKETSERKDRDTKENKDMLD ELVKAHREQEKLLERLVRLLEELFERKR **서열번호 194**
DHD1	이종이량체	a	PREQAIRISEEIIRISKKIIEILERTRSSTAREAMKWAKDSIRLAEESKYL LDK **서열번호 195**
DHD1	이종이량체	b	IEDDVKKIQDSTKKAQKETIEALERSTSSTARKQMEEQKEQIRLQKEAMYL LKK **서열번호 196**
DHD2	이종이량체	a	SREEIAKLQEEVIKLQRRVIELQKEVIELQRRAKELTSSYTKEILEIQRRI EEIQREIEEIQKRIEEIQEEIQRRT **서열번호 197**
DHD2	이종이량체	b	SDEEIKRLSEEVIQLSRRVIKMSREAIKLSREVQKLTPSYQKRIKEIADRS IELARESIEIAKRSEKIAEESQRRT **서열번호 198**
DHD3	이종이량체	a	PAKDEALKMANESLELAKKSARLIQESSSKEILERIEKIQRRIAELQDRIA YLIKK **서열번호 199**
DHD3	이종이량체	b	PAKDEALRMIDESRELIKKSNELIQRSSSKEILERILEIQRKIAELQKRIQ YLLKS **서열번호 200**
DHD4	이종이량체	a	TDEARYRSERIVKEAKRLLDEARRRSEKIVREAKQRSNSEDAKRIMEENLR ESEEAARRLREIIRRNLEESRETG **서열번호 201**
DHD4	이종이량체	b	TREALEYQRKMAEEIEDLLRREALRRQEEMVREAKQRSLSEEFKRIMERILE EQERVMRLAKEALERILEEQKRTG **서열번호 202**
DHD5	이종이량체	a	SERTKREAKRSQEEILREAKEAMRRAKESQDHRQNRDGSNSEDLERLSQEQ KRELEEVERRLKELAREQKYKLEDS **서열번호 203**
DHD5	이종이량체	b	SEDLKRILKEITERELKLMQDLMEILKKITEDENNLDSNNSEDLKRSIEKA RRILDEALRKLEESARRAKYIQEDN **서열번호 204**
DHD6	이종이량체	a	TEDEIRESLKWLDEVLQELREIARESNEVLERNRQKSRSDKLREDIERYKK RMEEARKKLDDQLNKYKKRMDENRS **서열번호 205**
DHD6	이종이량체	b	TEEELKESKKFAEDLARSARRALKESKRVLEEISQASRSKKLEEIVRRYKE QVKRWQDEWDERAREYRKRMKENRS **서열번호 206**
DHD7	이종이량체	a	TKTEEIERLAREIKKLSEKVERLAQEIEELSRRVKEENSTDRELKEANREI ERAIREIEKANKRMEEALRRMKYNG **서열번호 207**
DHD7	이종이량체	b	TKTEEHERLAREISKLADEHRKLAKIIEELARRIKEENLTDDELREAIRKI EDALRKNKEALKIMKEAAERNRYNT **서열번호 208**

[0116]

DHD8	이종이량체	a	TKKEESRELARESEELARESEKLARKSLELARRAESSGSEEEKRRIIDENR KIIERNREIIERNKEIIEYNKELIS **서열번호 209**
DHD8	이종이량체	b	TKDEESLELNRESEELNRKSEELNRKSKELNDRAESSNSEEEEKEILREHK EILREHLEILRRHKEILRRHKYLTS **서열번호 210**
DHD16	이종이량체	a	TREELLRENIELAKEHIEIMREILELLQKMEELLERQSSEDILEELRKIIE RIRELLDRSRKIHERSEEIAYKEE **서열번호 211**
DHD16	이종이량체	b	SEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERKKLDPSNEKERKLLE RSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLD **서열번호 212**
DHD18	이종이량체	a	DRQKLIEENIKLLDKHIKILEEILRLLKKDIDLLKKSSSEEVLEELKKIHR RIDKLLDESKKIHKRSSEIVKKRS **서열번호 213**
DHD18	이종이량체	b	DEQKLIETSQRLQEKSERLLEKFEQILREASDLYRKPDSEELLRRVEKLLR ELEKLIRENQDLARKHEKILRDQS **서열번호 214**
DHD19	이종이량체	a	DRQELIRENIELLKKHIKIVKEIQKLIETFIELLKKSSSEEILRRLKKILK RIEKLYRESQEIHKRSEEIAKKRQ **서열번호 215**
DHD19	이종이량체	b	DEERLIDKSRELQKESEELLKELLKIFKRIEELLEKPDSEELIREIKKLLE TLSEIHKRNEKLARTHEEILRQQS **서열번호 216**
DHD22	이종이량체	a	STRDVQREIAKAFKKMADVQKKLAEEIKRHVKNVEKKNKDNDEYRKIATEL LKKATESQKKLKELLDRIRKSDS **서열번호 217**
DHD22	이종이량체	b	DKDDRSTSLLKRVEKLIDESDRIIDKFTTLIELSRNGKIDDDQYKKELKEI LELLKKYDKHVKEVEELLKRLNS **서열번호 218**
DHD23	이종이량체	a	SKRKALEVSERVVRISEKVVRVLDESSDLLKKSYDDSDKFAELIDRHEEKI KKWKKLIKEWLEIIQRHKS **서열번호 219**
DHD23	이종이량체	b	SAEEFVKLSEEAVKRSKEILDIVRKQVKLVKAGVDKHEITDSLRKSEKLIE EHKELIKTHRDLLRREN **서열번호 220**
DHD24	이종이량체	a	SSTEILKRFKRALRESEKIVKHSRRVLKIIREVLKQKPTQAVHDLVRIIET QVKALEEQLKVLKRIVEALERQS **서열번호 221**
DHD24	이종이량체	b	DKQKEIKDILEKTRRIAEESRKIAEKFDEIIKRSTEGKIDESLTKELEELV KEVIKLSEDDARTSDDLVRKES **서열번호 222**
DHD26	이종이량체	a	DEDESIKLTRKSIEETRKSLKIIKEVVELIREVLKHIKDLDKEIFERIDKI LDKYKKQVDTYDEILKEYEKKQR **서열번호 223**
DHD26	이종이량체	b	SELDEQKELIKKQEKLIEEQQRLLSKIRRMFKERVKDQELLREIQKVLKRS QEIVETSKKILDRSDKTTE **서열번호 224**
DHD28	이종이량체	a	DQKEINTRIVEKLERIFKKSKEIVRQSERVISTIEKKTEDERELDLLRRHV KIVREHLKLLEELLKIIKEVQKESE **서열번호 225**
DHD28	이종이량체	b	DTEELVKRLNELLKELSKLVKEFIKILETYRKDQTKDTSKISERVDRILKT YEDLLQKYKEILEKIEKQLS **서열번호 226**
DHD29	이종이량체	a	DYARLIDQAVEVTRKVVEVNVTVARVNDKFAKHLGDEELRRVSEHLKEVSK DLQEVAKKSKDAARQVK **서열번호 227**
DHD29	이종이량체	b	DVSKVAEEYLQISKTLVDISRTLLEISERLVRLVRTVADDRSEVKKAIEDS IEVLKTSEEVVRQIKRASDKLVKAIS **서열번호 228**
DHD31	이종이량체	a	DAKEIQRRVVEIQTEVVKLQKKAVDIIRKIIEAFNNSNIDQSLLEAAKEIV KEIDKLEKLTESLLEESKKLLKRSS **서열번호 229**
DHD31	이종이량체	b	SAEEVVKLAKIFLELLRESIKLLKRSVDLLRKSSDPSLDKSEAEKVSREIE KVSDTSLKLSKKALDVVKRALKVAS **서열번호 230**
DHD32	이종이량체	a	DEKDAARKARKVSEEAKEASKKIEKALEESKRILNTLKQKKDEQEVKVIKE HEDVLRQIEKIQKQVLEIQKEVAKLLESLD **서열번호 231**
DHD32	이종이량체	b	SADDVARASEKVLRVARESAKAADKSLEVFKEVVKRGDKEAFLQVVKINEE VVKINITVIRILIEVSKTAT **서열번호 232**
DHD38	이종이량체	a	DEYVKETLKQLREALASLREADKRITELVKEARKKPLSEAARKFAEAIVTH VKVVVEHVEVVLRHVEVLVEAKKNGVIDKSILDNALRIIENVIRLLSNVIR VVDEVLQDLD **서열번호 233**
DHD38	이종이량체	b	DASDVIRRIHELFEEVHRLIEAVHRAIEDVAKAAQKKGLDESAVEILAELS KELAKLSRRLAEISREIQKVVTDPDDKEAVERLKEIIKEIKKQLDELRDRL RKLQDLLYKLK **서열번호 234**
DHD60	이종이량체	a	SEDKAHHDIVRVLEELIKIHDELMKISEEILKATSDSTATDETKEELKRRS KEAQKKSDTLVKIVKELEKESRKAQS **서열번호 235**
DHD60	이종이량체	b	DDEEKYRQIIREAQEISKTAKRILRDAQEISKRIRHQGVDRSEHQRLVDLL RELIKEHHKLLRRQQEADTRND **서열번호 236**
DHD63	이종이량체	a	DRKDKARKASEKLEEVIQRWKTVADKWKKMVDLVSNGKLSQEEVARVTEEL LKIQTELAKLLEEHAKVLQESAS **서열번호 237**
DHD63	이종이량체	b	SDEESIKTQSELIKTSEELLKDVKRIDEELQKLRDDPTLDESELKKRVKEW SDRVRKAKEISRKIQEIVKESKKRSS **서열번호 238**

[0117]

DHD66	이종이량체	a	DKDEELRKVIEKYREMVKEYRKVIREYEEVIKSSKTIDKSSLISLSRKMVE LSQRVIDVSDEVAKVLSRKQS 서열번호 239
DHD66	이종이량체	b	TDEERLKKQTKELKEQTKQLEKQKDLLEKISNGEISKDEIQEIIKESKKIA KESQKALDSSRKALEEVS 서열번호 240
DHD67	이종이량체	a	DEKEVSKEIIKVLKDIAKVQQKVIEVSQRLASVLRADDDNVVKRALEEYEK ILEELRELNKEIEKLTDKYRKVTS 서열번호 241
DHD67	이종이량체	b	DSDEQTKELEKLTELHKRHVEKLKKQTKESREVDSNKLWKSKDVKDKLSES EKELQKLSDQDKKAKDALESSRRKND 서열번호 242
DHD69	이종이량체	a	DAEEQLKLLTKLLRHQQRLLQLIKESLKLIEKIDQSSQENQDEIRKWREVT KKLRELIKTSEKLVRELEKSYKKSS 서열번호 243
DHD69	이종이량체	b	SLRDVVRRYQELVRRYDELIKTLTEILKKYQKKGAEDKDASTELVKAVRTS LKLSKELLKLNSELLKEDS 서열번호 244
DHD71	이종이량체	a	SKEELKRKLDELKKRSDTLKELSKKLKEISERNPDDKSVHRTIIRIHREFV KNHKEIVRVIEEIVSDKS 서열번호 245
DHD71	이종이량체	b	SKQDEHDRLLKIHDKLVKQHDELLKLLTKLSRAGDSVTKKKLEEILRKLQE VSKQLEESLKDADKVSKDIN 서열번호 246
DHD72	이종이량체	a	TVQSLLEQHVKIVKRSIEILERHTQILQDIARSQGVSKELEDVERQVKEYR KEVKKLEEDLRQLSRNSK 서열번호 247
DHD72	이종이량체	b	SDSDRIEKLIRESTELLKEQQKLAKRSRELAETVESLPLTEEYLKQQREHQ KKIEKLLKDSEKHLEELKRLVKSEK 서열번호 248
DHD73	이종이량체	a	DSEKRIEDILRTDLELAKRDAELVKEHIKLVKRIDLSEELKKQVEDVEKES KKLEDSSEKLVQKVRKRSS 서열번호 249
DHD73	이종이량체	b	DEEERAKDLRKYLEEQTQYYRTVTEHLRNLEKVVEELERRGKPSSELQQIL ERSQRIYKETTEIYDTSKKLIEELDKHHR 서열번호 250
DHD148	이종이량체	a	PLEDILKRHLDKVRELVRLSEEVNKLAKEVLDILKDKRVDEKELDKVLKEL EKVVEEYERAVKESRDLLRELRETTR 서열번호 251
DHD148	이종이량체	b	DKERLLEIHERIQKLLDRNLEIIERLLRLLREARDIKDDDKLDKVIKRLKE LSEESKDILDKIKELLKESEKELT 서열번호 252
DHD149	이종이량체	a	PEDEVIRVIEELLRIAAEVDEVHRRNVEVQEEASRVTDRERLERLNRESEE LIKRSRELIEEQRKLIERLERLAT 서열번호 253
DHD149	이종이량체	b	DLEELIKEYAEVVRRHHKAVRDLERLVRELANAKHASEEELKRIATEILRI VKELIRVQERLIKLSEDSNEESR 서열번호 254
DHD150	이종이량체	a	PTDEVIEVLKELLRIHRENLRVNEEIVEVNERASRVTDREELERLLRRSNE LIKRSRELNEESKKLIEKLERLAT 서열번호 255
DHD150	이종이량체	b	DNEEIIKEARRVVEEYKKAVDRLEELVRRAENAKHASEKELKDIVREILRI SKELNKVSERLIELWERSQERAR 서열번호 256
DHD151	이종이량체	a	PKEDIDRVSRELVRVHKELLEVLRKSTEIVEAVARNEKDERTIEEVLEEQE RAVRKLEEVSKKHKEAVKRLK 서열번호 257
DHD151	이종이량체	b	ELERLSEEIQKLSDRLIELIRRHSKVLEEIVRLLKHKDNDEREVRRLLKLL RDLTRRYEEVLRKVEEIVKRQEDESR 서열번호 258
DHD152	이종이량체	a	PEEDILRLLRKLVEVDKELLEVVRESTEVVRLVARNEKDVETVERVLRKQE EVVRKYERVSRELEEAVRRLK 서열번호 259
DHD152	이종이량체	b	ELKDLVEEIVKLSKENLKLWEDHSRVLEEIVRLLKHKDNDEREVRRLLKLL EDLTRRAEETSRRIEEIVKEAEDRAR 서열번호 260
DHD153	이종이량체	a	DEERELREVLRKHHRVVREWTKVVEELKRVVELLKRGETSEEDLLRVLKKL LEMDKRILEVNREVLRVLEKRLT 서열번호 261
DHD153	이종이량체	b	SLEEIIEELVELVRRSVEIAKESDEVARRIVESEDKKKELIDTLRDLHREW QEVTKRAEELVREAEKEVR 서열번호 262
DHD154	이종이량체	a	TAEELLEVHKKSDRVTKEHLRVSEEILKVVEVLTRGEVSSEVLKRVLRKLE ELTDKLRRVTEEQRRVVEKLN 서열번호 263
DHD154	이종이량체	b	DLEDLLRRLRRLVDEQRRLVEELERVSRRLEKAVRDNEDERELARLSREHS DIQDKHDKLAREILEVLKRLLERTE 서열번호 264
DHD155	이종이량체	a	PEDDVVRIIKEDLESNREVLREQKEIHRILELVTRGEVSEEAIDRVLKRQE DLLKKQKESTDKARKVVEERR 서열번호 265
DHD155	이종이량체	b	DEVRLITEWLKLSEESTRLLKELVELTRLLRNNVPNVEEILREHERISREL ERLSRRLKDLADKLERTRR 서열번호 266
DHD156	이종이량체	a	DEDEVVKVHEEHVKSHEEIHRSHEEVVRAAEEDKRDSRELRTLMEEHRKLL EENEKSIEEVKKIHERVKR 서열번호 267
DHD156	이종이량체	b	KKEELIDISKEVLDLDDEINKISKEILELIKKLLRLKEEGREDKDKAREVK RRIRELHRRIQELNKRLRELHKRVQETKR 서열번호 268
DHD157	이종이량체	a	PEEDIARRVEDLLRKSEELIKESEKILKESKRLLDRNDSDKRVLETNLRLI DKHTKLLERNLELLEELLKLAEDVAK 서열번호 269

DHD157	이종이량체	b	RFKDLSREYIEVVKRLLELSREALEVLREIKDTDKTDKKRIKELIDRLRKL IEEYKRIIDRLRKLSKDLEEEHR **서열번호 270**
DHD158	이종이량체	a	DEEELVKILKELQRLSEESLEINKRLVEILRLLRRGEVPKEEVEKKLREIK KEQEKLDREHEKIKKRIEEITK **서열번호 271**
DHD158	이종이량체	b	SLKEKILEIIERNMKLVELSNRSVEIVARILKGEKDDEETLERLLREWDKI TRDYEEIIKESRKLVKELEEEAK **서열번호 272**
DHD159	이종이량체	a	SKTEILRKALEIHKEQIDIVRKLIELSEEVLKLVEESKEKNLEKLKRIDEE TDRLLERLDELHKRLTELAERLK **서열번호 273**
DHD159	이종이량체	b	SDDEARKQLEEMKRRLREVEKKSKRVEERVRELERLVRENREDEDRVLKTL EDLLRENEKLVRTIERHVREQRELSKEVK **서열번호 274**
DHD160	이종이량체	a	SEEELEKKADELRKLSEEWRKLQEEDKRLSEMVEKGELDLQEVDEHSLRVL ERATEVHRTVDKVIEEILRTTN **서열번호 275**
DHD160	이종이량체	b	SEKERHRESQETQEEIRRTHEEIIRKLEEILRRAKAGELPEETLDRLRRIM ERLKELSERLDDLVRKLRDDHRREQK **서열번호 276**
DHD161	이종이량체	a	SEKEILEELKRILKRVKDISDRLEELDKRTEEIARREPTKELVDELVKIHR DWLRLHEEILKLVDDALKKVEDATK **서열번호 277**
DHD161	이종이량체	b	DLRELLELQREASRLHRELVKLLTELVKKLELIAKGEDIREEDLKRIKERL EEIKKRSKRIKEESDEIDKKTK **서열번호 278**
DHD162	이종이량체	a	SERELQRELNKIVRRILEIHREVSELHQRAVKLIRENDNSEELEEISRRIE ELSKELEKLVREHDEIVKTIE **서열번호 279**
DHD162	이종이량체	b	SEREKLDRNDEELKEINKRVEEIKERSDRITEAIEKNERSEEEIRRLSREQ NEALQRLLELHKKLVKLHRELLEDTR **서열번호 280**
DHD163	이종이량체	a	DKEDVIRVHDEQHKLIEEQLELTRRIAELVREIAKNTASEEEIKEMLKEIK RLDDRSREIQDRLQKLLEEIRRKTK **서열번호 281**
DHD163	이종이량체	b	TEEEIVELNKDIQRKSKEHIDLQNELVKKIERAIRENNITEELLEELERLL RESEKIVEEIRRITDKIRKDAK **서열번호 282**
DHD164	이종이량체	a	SEKEILERLLRLSKEQNEISEEIHRLTERLVELKRRKDDDERLKRILDRQK RLVERAREISKEYEDLLRKLE **서열번호 283**
DHD164	이종이량체	b	SMEELLRKNARLSRKQLKIIDEHLELSTKLTRGEAGDETLEEIERRSREML EEQRRVDEESKRIREKLK **서열번호 284**
DHD165	이종이량체	a	SEEEIRDIVEKLLRTHEEVLKEIKKLLDDSERVRRRELDKKDLDRIQKEQR DIQEENKEKAKRFDELVKELKKAAK **서열번호 285**
DHD165	이종이량체	b	SEEEHRRTMEKVEKEVRDIKRRSEEVKKKVKANTLSEEDLVRLLERLVEDH KRLQDLSQEIIERDEKATK **서열번호 286**
DHD166	이종이량체	a	DEDELAKEIEDVQRRNKESQEEHDKSVKKLEAAERGEIDEDSLLRVLEEDI KVLEKDIEVLERSIEVIEKAE **서열번호 287**
DHD166	이종이량체	b	SEKELIRRLLEQQRQHLRLSERLIELSRRLVEVVRKGKDNRDLLRELKKLS EEHKKHSKDDHEKVREIREREK **서열번호 288**
DHS 17	이종이량체	a	DRKDLLKRNIKLLDRHLKILDTILKLLEKLSELLKKSSSEEVVKEYKKILD EIRKLLEESKEIHKESKEILERES **서열번호 289**
DHD17	이종이량체	b	DEEKLIERSKRLQEESEQLLEKFEQILRELTELLEKPDSEELARKIKKLHD ELRKIIKRNQELIREHEEILRKRD **서열번호 290**

[0118]

[0119] 일 양태에서, 단량체 A 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 290의 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고; 서열번호 1, 55, 81, 83, 101, 105, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 또는 193의 아미노산 1 및 2에서 GlySer는 선택적이며, 예컨대, 서열번호 1, 55, 81, 83, 101, 105, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 또는 193의 아미노산 1 및 2에서 GlySer는 존재하지 않으며, 홀수의 서열번호("사슬 a")는 표 1A에서 서열번호("사슬 b")의 결합 파트너이다.

[0120] 다른 양태에서, 단량체 B 폴리펩타이드는 서열번호 1 내지 290의 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고; 서열번호 6, 8, 14, 16, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 또는 194의 아미노산 1 및 2에서 GlySer는 선택적이며, 예컨대, 서열번호 6, 8, 14, 16, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 또는 194의 아미노산 1 및 2에서 GlySer는 존재하지 않으며, 짝수의 서열번호("사슬 b")는 표 1A에서 서열번호("사슬 a")의 결합 파트너이다.

[0121] 임의의 상기 실시형태의 다른 실시형태에서,

[0122] (i) 단량체 A는 서열번호 1 내지 290, 331, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하고;

[0123] (ii) 단량체 B는 서열번호 1 내지 290, 331, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 군으로부터 선택되는 것으로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하며, 짝수의 서열번호는 단계 (i)에서 홀수의 서열번호의 결합 파트너이다.

[0124] 서열번호 1-290, 331, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 아미노산 서열은 표 1B에 제공된다. "결합 파트너"는 표 1B에 표시된 것과 유사한 디자인 명칭을 갖는다. 예를 들어, 서열번호 1(DHD9 A) 및 서열번호 2(DHD9 B)는 결합 파트너이며, 예를 들어, 서열번호 331(DHD9 A) 및 서열번호 2(DHD9 B)가 결합 파트너라서, 만약 단량체 A가 서열번호 1 또는 서열번호 331의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하면, 단량체 B는 서열번호 2의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 유사하게는, 서열번호 3 및 4는 결합 파트너이고, 서열번호 5 및 6 및 서열번호 5 내지 332는 결합 파트너 등이다. 당업자는 본원의 교시에 기초하여 결합 파트너가 의미하는 바를 명확하게 이해할 것이다.

표 1B

디자인 명칭	올리고머화 상태	사슬	디자인 서열
DHD9	이종이량체	a	GSPKEEARELIRKQKELIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKKINKRIKELIKS **서열번호 1** PKEEARELIRKQKELIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKKINKRIKELIKS **서열번호 331**
DHD9	이종이량체	b	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEEISDRIERLLRS **서열번호 2**
DHD13_XAAA	이종이량체	a	GTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR **서열번호 3**
DHD13_XAAA	이종이량체	b	GTEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLSQEQKGSLVPR **서열번호 4**
DHD13_XAXA	이종이량체	a	TKEDILERQRKIIERAQEIIRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELLEESAQLLYEQR **서열번호 5**
DHD13_XAXA	이종이량체	b	GSTEKRLLEEAERAHREAKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRLLELLREILYLSQEQK **서열번호 6** TEKRLLEEAERAHREAKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRLLELLREILYLSQEQK **서열번호 332**
DHD13_XAAX	이종이량체	a	TKEDILERARKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEELAQLLYEQR **서열번호 7**
DHD13_XAAX	이종이량체	b	GSTEKRLLEEAERAIREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLLQEQK **서열번호 8** TEKRLLEEAERAIREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLLQEQK **서열번호 334**
DHD13_2:341	이종이량체	a	TKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELEYIIR **서열번호 9**
DHD13_2:341	이종이량체	b	MSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQRKANNGSETEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 10**
DHD13_AAAA	이종이량체	a	MTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILKEQEKIIRKPGSSEEAMKRSLKLIEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR **서열번호 11**
DHD13_AAAA	이종이량체	b	GTEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHKELTKIHQQSGSSEEAKKRALKISQEIRELSKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 12**
DHD13_BAAA	이종이량체	a	TKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILKRSEEIIRKPGSSEEALETLRELQEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR **서열번호 13**
DHD13_BAAA	이종이량체	b	GSTEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRTEEIIRQSGSSEEAKDELRRIQEEIRELSKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 14** TEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRTEEIIRQSGSSEEAKDELRRIQEEIRELSKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 336**
DHD13_4:123	이종이량체	a	TTKRYLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQ **서열번호 15**
DHD13_4:123	이종이량체	b	GSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLSQQVNDVDEKALERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEAR **서열번호 16** SEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLSQQVNDVDEKALERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEAR **서열번호 338**
DHD13_1:234	이종이량체	a	EAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEAR **서열번호 17**
DHD13_1:234	이종이량체	b	TTKRYLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLSQQVNDVDEKALERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGS **서열번호 18**

[0125]

DHD15	이종이량체	a	TREELLRENIELAKEHIEIMREILELLQKMEELLEKARGADEDVAKTIKEL LRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERS **서열번호 19**
DHD15	이종이량체	b	GTERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLKKARGADEKVLDELRK IIERIRELLDRSRKIHERSEEIAYKEE **서열번호 20**
DHD20	이종이량체	a	GDRQELIRRNIELLKEHIKILEEISQLIEELSELLDKSSSEEVVKRYKKIL ERYKQLLRKSQEIHKESSEIAKKES **서열번호 21**
DHD20	이종이량체	b	GDEQKLIERSQRMQKESLELLKEIIKILDTIEKLLDKPDSEELLDTIKKLH DTLKKIHDRNKKLLKEHEEILRQRSGSLVPR **서열번호 22**
DHD21	이종이량체	a	DKEEEYKRLLDEIKEILKESKEVLKDSKRVLEDIKRKVPDDDLVKLLEKHV RLLEEHVKLLEQLIREAEKSSK **서열번호 23**
DHD21	이종이량체	b	QGSSAEELLKKIKESEKKIRDSLRKIKEIIKKSRKEGVDDKQLDLIRKVVE SHRDLLRLHRDLLRLLREETS **서열번호 24**
DHD25	이종이량체	a	DIDESIKEVEKLLEEVEQSLQKLDDSLKKLLEKVNQDPDVDDSVRKIVKRH VEILKRHEEVLKRLIEVVKEHTKTVK **서열번호 25**
DHD25	이종이량체	b	GSDREEVHKEIVKLIREIIKIHKKILKIHEKIKNGEIDPSEILKLSEEIKK LTDTIIKIIEDLEQLTRDLRR **서열번호 26** DREEVHKEIVKLIREIIKIHKKILKIHEKIKNGEIDPSEILKLSEEIKKLT DTIIKIIEDLEQLTRDLRR **서열번호 340**
DHD27	이종이량체	a	DRKEIVKRHQKVVELLKESSKLLRESSKLLQRLLDKTGDENLQKAVDDQDK AIKRQETAIRKSQEASKKLD **서열번호 27**
DHD27	이종이량체	b	DNSEEIKKVAKTSREVAEYSERVAKENDKVVKTLEEGKIDESELLRLLEES IKIFDTALKLHEEAYKLHQDLVRKVS **서열번호 28**
DHD30	이종이량체	a	DESEAASVAIESVQILVESVKLLEESVRILLDAVKKNGVEDLLRVAQRWEK LVDEWLKVVKRWLDNVRDIQR **서열번호 29**
DHD30	이종이량체	b	GSDKAEEVEKSVRKIEESIKKIRKSIKKAEDAVQLLKEGKIDAKDFLRIVR EDLEVVKEDVEIVKEDVENVREFSS **서열번호 30** DKAEEVEKSVRKIEESIKKIRKSIKKAEDAVQLLKEGKIDAKDFLRIVRED LEVVKEDVEIVKEDVENVREFSS **서열번호 342**
DHD33	이종이량체	a	SDKEVSDKLLKASKKLLKVSEELLEVVRRLLKALKDDELIKKIADLLRKII DKDKKFIRTSEEIVKESR **서열번호 31**
DHD33	이종이량체	b	GSDLKEVLKTVEEAVKEIIKSSEELLQISRKILEISRVGVDEHEYISAIRE YLKALEKHIQILKKFIEILKELIRAVS **서열번호 32** DLKEVLKTVEEAVKEIIKSSEELLQISRKILEISRVGVDEHEYISAIREYL KALEKHIQILKKFIEILKELIRAVS **서열번호 344**
DHD34_XAAXA	이종이량체	a	SKEEIDKIVKKHKKKIEEHKKKVDELKKLVEEHDKRVSQDKDDKVKKLSEE VKKIIKRLEEVSKRLEEVSKKLLKVISDKR **서열번호 33**
DHD34_XAAXA	이종이량체	b	GSNDEELKKILETLDRILKKLDKILTRLIEVLKKSEDPNLDDKDYTELVKQ FIELIKKYEEVVKEYEEVVRQLIRLFS **서열번호 34** NDEELKKILETLDRILKKLDKILTRLIEVLKKSEDPNLDDKDYTELVKQFI ELIKKYEEVVKEYEEVVRQLIRLFS **서열번호 346**
DHD34_XAXXA	이종이량체	a	SKEEIDKIVKKHKKKIEELKKLVDELKKLVEEHDKRVSQDKDDKVKKLSEE VKKIIKRVEEVAKRLEEVSKKLLKVISDKR **서열번호 35**
DHD34_XAXXA	이종이량체	b	GSNDEELKKILETLDRILKKLEKILTRLIEVLKKSEDPNLDDKDYTELVKQ FIELIKKFEEVIKEYEEVVRQLIRLFS **서열번호 36** NDEELKKILETLDRILKKLEKILTRLIEVLKKSEDPNLDDKDYTELVKQFI ELIKKFEEVIKEYEEVVRQLIRLFS **서열번호 348**
DHD34_XAAAA	이종이량체	a	SKEEIDKIVKKHKKKIEEHKKKVDEHKKLVEEHDKRVSQDKDDKVKKLSEE LKKISKRLEEVSKRLEEVSKKLLKVISDKR **서열번호 37**
DHD34_XAAAA	이종이량체	b	GSNDEELKKILETLDRILKKLDKILTRLDEVLKKSEDPNLDDKDYTELVKQ YIELVKKYEEVVKEYEEVVRQLIRLFS **서열번호 38** NDEELKKILETLDRILKKLDKILTRLDEVLKKSEDPNLDDKDYTELVKQYI ELVKKYEEVVKEYEEVVRQLIRLFS **서열번호 418**
DHD36	이종이량체	a	DHSRKLKEILDRLRKHVKRLKEHLDELRDLVRQVPEDKLLEHVVKLSDKIL QISERAVREFTKSVDKDS **서열번호 39**

[0126]

[0127]

DHD36	이종이량체	b	GSDKKDELERILDEIRRLIERLDEILSRLNKLLELLKHGVPNAKEVVKDYIRLLKEYLELVKEFLKLVKRHADLVS **서열번호 40** DKKDELERILDEIRRLIERLDEILSRLNKLLELLKHGVPNAKEVVKDYIRLLKEYLELVKEFLKLVKRHADLVS **서열번호 350**
DHD37_ABXB	이종이량체	a	DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKE **서열번호 41**
DHD37_ABXB	이종이량체	b	GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 42** DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 352**
DHD37_BBBB	이종이량체	a	MDEEDHLKKLKTHLEKLERHLKLLEDHAKKLEDILKERPEDSAVKESIDELRRSIELVRESIEIFRQSVEEEE **서열번호 43**
DHD37_BBBB	이종이량체	b	GDVKELTKILDTLTKILETATKVIKDATKLLEEHRKSDKPDPRLIETHKKLVEEHETLVRQHKELAEEHLKRTR **서열번호 44**
DHD37_XBXB	이종이량체	a	DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKLLKELRDILSENPEDERVKDVIDELERVIRIVKTVIKIFEDSVRKKE **서열번호 45**
DHD37_XBXB	이종이량체	b	GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDLNKVLEKLRRSERKDPKVIETVVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 46** DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDLNKVLEKLRRSERKDPKVIETVVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 354**
DHD37_AXXB	이종이량체	a	DSDEHLKKLKTFLENLRRLEDLLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSERVVRTVKTVIKIFEDSVRKKE **서열번호 47**
DHD37_AXXB	이종이량체	b	GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKVVDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRLEKLIKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 48** DDKELDKLLDTLEKILQTATKVVDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRLEKLIKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 356**
DHD37_3:124	이종이량체	a	DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSEN **서열번호 49**
DHD37_3:124	이종이량체	b	EDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKLEKTKPDSKTAKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 50**
DHD37_1:234	이종이량체	a	DSDEHLYKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDAIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKEKRPIDKRDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEYLRR **서열번호 51**
DHD37_1:234	이종이량체	b	GDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 52**
DHD37_AXBB	이종이량체	a	DSDEHLDRLDKHLKKLKTFLENLRRHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSKTVIKIFEDSVRKKERSVRIVE **서열번호 53**
DHD37_AXBB	이종이량체	b	GSDDKEATKIIDDLDKLLDTLEKILQTANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVKAVKELLEIAKTHAELLKRHEKKVE **서열번호 54** DDKEATKIIDDLDKLLDTLEKILQTANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVKAVKELLEIAKTHAELLKRHEKKVE **서열번호 358**
DHD37_XBBA	이종이량체	a	DSDEHIKQLRDHLDRLDKHLKKLKTFLENLRRILSENPEDERVKTVIKIFEDSVRKKERSVRIVKDVIDLSE **서열번호 55**
DHD37_XBBA	이종이량체	b	GSDDKEANKLLEKATKIIDDLDKLLDTLEKILQTLRRSERKDPKAVKELLEIAKTHAELLKRHEKVVETYVKKVE **서열번호 56** DDKEANKLLEKATKIIDDLDKLLDTLEKILQTLRRSERKDPKAVKELLEIAKTHAELLKRHEKVVETYVKKVE **서열번호 360**
DHD39	이종이량체	a	DHSRKLEEILDRLRKHVKRLLEHLRELLSLVKENPEDKDLVEVLELSLAILRRSLEAVEAFLKSVTKKDPDDEDLRRKADEIRKEVEEIKKSLAEVEKEIYKLK **서열번호 57**

[0128]

DHD39	이종이량체	b	GSSADDVLEDILKIIRELIEILDQILSLLNQLLKLLRHGVPNAKKVVEKYK EILELYLQLVSLFLKIVKTHADAVSGKIDKKAEEEIKKEEEKIKEKLRQAK DILKKLQEEIDKTR **서열번호 58** SADDVLEDILKIIRELIEILDQILSLLNQLLKLLRHGVPNAKKVVEKYKEI LELYLQLVSLFLKIVKTHADAVSGKIDKKAEEEIKKEEEKIKEKLRQAKDI LKKLQEEIDKTR **서열번호 362**
DHD40	이종이량체	a	DRDAHLYKLLTFLEQLVRHLDRLVKHITQLRDIVKKDPEDERAVDVIRQSV RSLEIVITVLKIFVDSVSDAARSKEAEKIVRKIRKEIDEIRQKLREIDKEV KKTTS **서열번호 59**
DHD40	이종이량체	b	GSNDKVLDKILDILDRILRLATRVIDLANKLLQVKKKSTHKDPRIVETYKE LLKIHETAVRLLLELADLHRRLKSKDEEANKRVETELDRIRKKVKDIEDKV RKLEDKVRKTAS **서열번호 60** NDKVLDKILDILDRILRLATRVIDLANKLLQVKKKSTHKDPRIVETYKELL KIHETAVRLLLELADLHRRLKSKDEEANKRVETELDRIRKKVKDIEDKVRK LEDKVRKTAS **서열번호 364**
DHD43	이종이량체	a	NDLSKEVLKKLEKSVEELLRRVQKSVKEAQKRGLLSDELVDRHLKILNQLV KRHLELLQEVIKRSDKK **서열번호 61**
DHD43	이종이량체	b	GSDEAVKRVVEKSLKILDEVIKKSLDILRELIELQIRHAKDDESVIRASKS ALKDAIEALKKSLDEIKKALKRSADEG **서열번호 62** DEAVKRVVEKSLKILDEVIKKSLDILRELIELQIRHAKDDESVIRASKSAL KDAIEALKKSLDEIKKALKRSADEG **서열번호 366**
DHD65	이종이량체	a	SSEEVVKVHEKVVKLHKEILELLKKIIKIHETAARDPDDKDSIKKLSDEIK KIVKRIEDISDQAKRESSDAQRKQS **서열번호 63**
DHD65	이종이량체	b	DKEEESKELLKKLKEILKRSEELLEESKELLKLAKNGEIDESELADADRKL NKKHEKLVQDIQDLLREHERQDR **서열번호 64**
DHD70	이종이량체	a	DEKKKIDKIVKETEDLLQKSEKLLQQSKEAVKRIRSQVKENEIVDRLLRIS EELLKISRRLVEISRRIASTLS **서열번호 65**
DHD70	이종이량체	b	GSSKEEVIRLLKENVRLIKENLELLTRNLKLITDLVRGSNGSEEKIKTLKE LLKEYRELLKRYRKLVEDYKRLVDKHD **서열번호 66** SKEEVIRLLKENVRLIKENLELLTRNLKLITDLVRGSNGSEEKIKTLKELL KEYRELLKRYRKLVEDYKRLVDKHD **서열번호 368**
DHD88	이종이량체	a	EIQELIKSSRRIIEESKELIKESEEVLRRIKEILDRIRNGVDNQEDLLREI LKLLTKNLKIIQRNLKLLQDNAEILKRLVS **서열번호 67**
DHD88	이종이량체	b	GSYIEDVIKKILDVSRELIKLSRTIIKISEEINKQLQQGRDTKDLVKKYDE IIKKYTRIVQHYTELIKELQKLLS **서열번호 68** YIEDVIKKILDVSRELIKLSRTIIKISEEINKQLQQGRDTKDLVKKYDEII KKYTRIVQHYTELIKELQKLLS **서열번호 370**
DHD89	이종이량체	a	SPTEEAIQLSQRVIELSKRVIELSKEILKLLKRVLDLLPDLDKNEEKRLDD YDKELKEYDKELKKYEKRLKDLAS **서열번호 69**
DHD89	이종이량체	b	GSEEEEILKIQKELLRIQSEILDKQKKILDTLRSNGAVTEEVRSILEKVER LSEEAKELSKEAKELTKEVSKLIS **서열번호 70** EEEEILKIQKELLRIQSEILDKQKKILDTLRSNGAVTEEVRSILEKVERLS EEAKELSKEAKELTKEVSKLIS **서열번호 372**
DHD90	이종이량체	a	SPLKELNNQLLRLLRELVKVSKKIVDLSKTIIEVLKHTDLDPRLLDSLEKS QQELDKSQKELDKVVKELTKVNKKLQ **서열번호 71**
DHD90	이종이량체	b	GSPLEDLVRKYDELVKTYEKLVEEFKKAVDKYDKAVKKAPVSKEATDSLDL IRKVLELLDRNLKLIKENAKLIKELLK **서열번호 72** PLEDLVRKYDELVKTYEKLVEEFKKAVDKYDKAVKKAPVSKEATDSLDLIR KVLELLDRNLKLIKENAKLIKELLK **서열번호 374**
DHD91	이종이량체	a	SPTRENEKVIKENEKVISDNERVLEEVVKVVETATDRKEIQDAVDEVRKSV DKLRDSVRKLEESVRTLD **서열번호 73**

DHD91	이종이량체	b	GSPIKDISKRLLEISKRLVEISDRIVELLQRIADSKDPNKDLQKEVKDVLE EYKRLVREYREVVKEYEKVVS **서열번호 74** PIKDISKRLLEISKRLVEISDRIVELLQRIADSKDPNKDLQKEVKDVLEEY KRLVREYREVVKEYEKVVS **서열번호 376**
DHD92	이종이량체	a	DEDEHVKQLIKNADLLRKHAELLKELVKLFQEIASQIPDDRVAKKVTDVVD RIDKILKQTEKLVRRTKQILDYSR **서열번호 75**
DHD92	이종이량체	b	GSNLEELVKLLKEVLEMHERLLRIHEDLVEAHKSNASDKESERKLKKSDKD IKESLKKIKSIIDQVRYIQS **서열번호 76** NLEELVKLLKEVLEMHERLLRIHEDLVEAHKSNASDKESERKLKKSDKDIK ESLKKIKSIIDQVRYIQS **서열번호 378**
DHD93	이종이량체	a	PVEDIIEESLRLLEESLKLLNRILKLLEDSLRKLPRSEEWRQRLDEFRKKL EDWKEELERWIEDVRYKKT **서열번호 77**
DHD93	이종이량체	b	GSDEDYESREIIDEIRKLLDRSKKIVHRSQRLVERVKSTPLSEDQEDLIRR HEETINRHRELVKELEKVLEDHERHIR **서열번호 78** DEDYESREIIDEIRKLLDRSKKIVHRSQRLVERVKSTPLSEDQEDLIRRHE ETINRHRELVKELEKVLEDHERHIR **서열번호 380**
DHD94	이종이량체	a	PEEDSRRVLERFVRVSREVLKVLEEFLRVSEELLREADRDRDRRLEEYERQ VDELREEIRRYKEEVDKFDKEVKYYKK **서열번호 79**
DHD94	이종이량체	b	GSPEKDENRKLLDKVRKLVEKSRRLVEELRKLVDQSTKNGLIDEKALRKQQ EVLRKVEEVLEKQERVLRELEEISYRVI **서열번호 80** PEKDENRKLLDKVRKLVEKSRRLVEELRKLVDQSTKNGLIDEKALRKQQEV LRKVEEVLEKQERVLRELEEISYRVI **서열번호 382**
DHD94_3:214	이종이량체	a	GSPERDENRKLLDKVRKLVEKSRRLVEELRKLVDQSTKN **서열번호 81** PERDENRKLLDKVRKLVEKSRRLVEELRKLVDQSTKN **서열번호 337**
DHD94_3:214	이종이량체	b	GSDEKALRKQQEVLRKVEEVLEKQERVLRELEEISYRVITRGEDHKAEEDS RRVLERFVRVSREVLKVLEEFLRVSEELLREADRDRDRRLEEYERQVDELR EEIRRYKEEVDKFDKEVKYYKK **서열번호 82** DEKALRKQQEVLRKVEEVLEKQERVLRELEEISYRVITRGEDHKAEEDSRR VLERFVRVSREVLKVLEEFLRVSEELLREADRDRDRRLEEYERQVDELREE IRRYKEEVDKFDKEVKYYKK **서열번호 384**
DHD94_2:143	이종이량체	a	GSDRRLEEYERQVDELREEIRRYKEEVDKFDKEVKYYKK **서열번호 83** DRRLEEYERQVDELREEIRRYKEEVDKFDKEVKYYKK **서열번호 339**
DHD94_2:143	이종이량체	b	GSPERDENRKLLDKVRKLVEKSRRLVEELRKLVDQSTKNGLIDEKALRKQQ EVLRKVEEVLEKQERVLRELEEISYRVITRGEDHKAEEDSRRVLERFVRVS REVLKVLEEFLRVSEELLREADR **서열번호 84** PERDENRKLLDKVRKLVEKSRRLVEELRKLVDQSTKNGLIDEKALRKQQEV LRKVEEVLEKQERVLRELEEISYRVITRGEDHKAEEDSRRVLERFVRVSRE VLKVLEEFLRVSEELLREADR **서열번호 386**
DHD95	이종이량체	a	DLSEESKKFVEKVKKLEKESRELEKQVKKIEEDSRSVENDVQKEFLELLKR LLDIQKKVVEVLREVVKVQQYVDS **서열번호 85**
DHD95	이종이량체	b	GSDSEYESRQVLRELDTVLKDSHTVLEALRQVIRDSQDVVSKSDEESRRVI DDLEKVIQDSKKVLDDIKRLIDKSKSIKS **서열번호 86** DSEYESRQVLRELDTVLKDSHTVLEALRQVIRDSQDVVSKSDEESRRVIDD LEKVIQDSKKVLDDIKRLIDKSKSIKS **서열번호 388**
DHD96	이종이량체	a	NEDELLKLLTENLKLLDENLKLLRENLSLLRQANNITDKNRIREIVKQSKE IVKQSREILKQSKEIVERIKYIVS **서열번호 87**
DHD96	이종이량체	b	GSSLYELTQRYEKLVQQYEELVKDYRRLVKKLEKLKRDNKPDKRLLKEIVD VIKKSVEIIDRSLKLLEESIKILEETD **서열번호 88** SLYELTQRYEKLVQQYEELVKDYRRLVKKLEKLKRDNKPDKRLLKEIVDVI KKSVEIIDRSLKLLEESIKILEETD **서열번호 390**
DHD97	이종이량체	a	SQERSLEILKRILDVLKESLEILKESLSILRQLASRIKNPNRKIEEILKES DKIIKESDKVLKEIEEVIRYSS **서열번호 89**

[0129]

[0130]

DHD97	이종이량체	b	GSDIEYESKEILELIKELLKLSRELLKESRRALELVRKSRDDSIVEEVIQV HKKVLDIHKEVLKIVRKVVEVHRRVKS **서열번호 90** DIEYESKEILELIKELLKLSRELLKESRRALELVRKSRDDSIVEEVIQVHK KVLDIHKEVLKIVRKVVEVHRRVKS **서열번호 392**
DHD98	이종이량체	a	SKKDESTKLERLAEKIDEITKRIEELVKDVKRKSSEGVDKDQQQKIDEVFQ KLLDLQREILEILDRILKVQQYILD **서열번호 91**
DHD98	이종이량체	b	GSDLEYLNRRLLQLIKTLIDLNRHLLKLIDKLKKLNSREGDEEKIKEESKQ IQEQFKEIVERSKEIIKQIKEIIKRSQ **서열번호 92** DLEYLNRRLLQLIKTLIDLNRHLLKLIDKLKKLNSREGDEEKIKEESKQIQ EQFKEIVERSKEIIKQIKEIIKRSQ **서열번호 394**
DHD99	이종이량체	a	DFERSSRRLEKVVEDLRRSSDRLREVIDELRKSADEKDEDEDLRRARKEHR DLIEELKRALEKQEEIIKHLQELVYRQL **서열번호 93**
DHD99	이종이량체	b	GSEESEEVRKVVERIKKISRELEEVVKELDRVSKEFDRHGETDEIVREHER IVEKLEEIVKKHTKIVEELAEIVYKQQ **서열번호 94** EESEEVRKVVERIKKISRELEEVVKELDRVSKEFDRHGETDEIVREHERIV EKLEEIVKKHTKIVEELAEIVYKQQ **서열번호 396**
DHD100	이종이량체	a	SDDDSVRVLDEIVKILDESVKLLKESLKLLDDFLRTKPDDHLKEVVKESKK VVEQSKKVLDRIKKIIYESK **서열번호 95**
DHD100	이종이량체	b	GSDLLYLSKELLKLVRELLKLSRELVELSRRLVNSTHKSPELVKKYDKLVK KYQDLLKKLADVADEYLRQRS **서열번호 96** DLLYLSKELLKLVRELLKLSRELVELSRRLVNSTHKSPELVKKYDKLVKKY QDLLKKLADVADEYLRQRS **서열번호 398**
DHD101	이종이량체	a	DEKDYHRRLIEHLEDLVRRHEELIKRQKKVVEELERRGLDERLRRVVDRFR RSSERWEEVIERFRQVVDKLRKSVE **서열번호 97**
DHD101	이종이량체	b	GSDAYDLDRIVKEHRRLVEEQRELVEELEKLVRRQEDHRVDKKESHEILER LERIIRRSTRILTELEKLTDEFERRTR **서열번호 98** DAYDLDRIVKEHRRLVEEQRELVEELEKLVRRQEDHRVDKKESHEILERLE RIIRRSTRILTELEKLTDEFERRTR **서열번호 400**
DHD102	이종이량체	a	DERYRAREHIRRVEEHTKRLRHILKRLREHEEKLRRELKPGDEITESVDRF KKIVDQFEESIKKFETVSEELRKSDS **서열번호 99**
DHD102	이종이량체	b	GSDRQRILDRLDKILEKLDDILKKLKDILETLSKDDVSDRRHKDLVEKFRE LVDTHHKLVERYRELVYQNR **서열번호 100** DRQRILDRLDKILEKLDDILKKLKDILETLSKDDVSDRRHKDLVEKFRELV DTHHKLVERYRELVYQNR **서열번호 402**
DHD102_1:243	이종이량체	a	GSDEITESVDRFKKIVDQFEESIKKFETVSEELRKSIS **서열번호 101** DEITESVDRFKKIVDQFEESIKKFETVSEELRKSIS **서열번호 341**
DHD102_1:243	이종이량체	b	GSDPQRAADRLDKILEKLDDILKKLKDILETLSKDDVKDRRAKDLVEKFRE LVDTHHKLVERYRELVYTATAGSDLARELIRRVEEHTKRLRHILKRLREHE EKLRR **서열번호 102** DPQRAADRLDKILEKLDDILKKLKDILETLSKDDVKDRRAKDLVEKFRELV DTHHKLVERYRELVYTATAGSDLARELIRRVEEHTKRLRHILKRLREHEEK LRR **서열번호 404**
DHD103	이종이량체	a	NADDQLATSIKKLEDSIDQLIKIVRKFEESVKKLQKHGVDQHHVEILRKIV EIFRQHIEKLKKHLEKLRYTSS **서열번호 103**
DHD103	이종이량체	b	GSDKEYLVTEHEKLVREHEKIVSEIEKLVKKHEAGVDESELEEILKKVEKL LRKLDEILEQLTQLLRKTE **서열번호 104** DKEYLVTEHEKLVREHEKIVSEIEKLVKKHEAGVDESELEEILKKVEKLLR KLDEILEQLTQLLRKTE **서열번호 406**
DHD103_1:423	이종이량체	a	GSDQHVVEILRKIVEIFRQHIEKLKKHLEKLRYTSS **서열번호 105** DQHVVEILRKIVEIFRQHIEKLKKHLEKLRYTSS **서열번호 343**

[0131]

DHD103_1:423	이종이량체	b	GSDAEYLVTEHEKLVREHEKIVSEIEKLVKKHEKGVDESELEEILKKVEKLLRKLDEILEQLTQLLRKAEKHIDKHSKAADQLATSIKKLEDSIDQLIKIVRKFEESVKKLQKH 서열번호 106 DAEYLVTEHEKLVREHEKIVSEIEKLVKKHEKGVDESELEEILKKVEKLLRKLDEILEQLTQLLRKAEKHIDKHSKAADQLATSIKKLEDSIDQLIKIVRKFEESVKKLQKH 서열번호 408
DHD104	이종이량체	a	DEDDDIRRVLDESRRVLEHSRRVLKRSEEVLEKASRKKEKDTEEIEKHLKRLREHAKKLEKHRRELDDFLYKEI 서열번호 107
DHD104	이종이량체	b	GSRDKYLLERLNDILKKLDEIVDKLSDILKRLKDVRHDDRLQELVERYKEIVKEYKRIVEEYEKLVREFEEQQR 서열번호 108 RDKYLLERLNDILKKLDEIVDKLSDILKRLKDVRHDDRLQELVERYKEIVKEYKRIVEEYEKLVREFEEQQR 서열번호 410
DHD105	이종이량체	a	DRDYEDKEFKKIIKELEDVQEELKKLQEKIKRFSSELEEPNELLKEQLKVNEEQLEVNKKILKILRDQLKQNE 서열번호 109
DHD105	이종이량체	b	GSDAEYKVRESVKRSKESVKHSEDVVDKLNKSVKLSESGHSDAEKASRELVKLVREVVELSREVIKLSEKVLRVIS 서열번호 110 DAEYKVRESVKRSKESVKHSEDVVDKLNKSVKLSESGHSDAEKASRELVKLVREVVELSREVIKLSEKVLRVIS 서열번호 412
DHD106	이종이량체	a	DLQYKQEKLIRHFDRVVREWDKLVRKFSKVLEKQKHESKDKELEEASRRVDELIKRLREQLKRSKEILRRLKELSRKSS 서열번호 111
DHD106	이종이량체	b	GSDWEELLRRLEKVLQEYEEIVKELIDLIERLIKVSEDKSKDASEYKKLVTELEKLISKLEEISKKLEELVKEYEYKTE 서열번호 112 DWEELLRRLEKVLQEYEEIVKELIDLIERLIKVSEDKSKDASEYKKLVTELEKLISKLEEISKKLEELVKEYEYKTE 서열번호 414
DHD107	이종이량체	a	DAKDELEKSLQEIEESLKELKKLLEELDKSLRELTSQGRNKKLEEHIKKVQKFIELVKKYIKAVQDYLKEVRYDNS 서열번호 113
DHD107	이종이량체	b	GSDKERAARATEEMVKLTKKLLKAVEDLVRDVRRLLKEGLISEKHARIAETILEVFKKHAKIIKKHVDIVKYDES 서열번호 114 DKERAARATEEMVKLTKKLLKAVEDLVRDVRRLLKEGLISEKHARIAETILEVFKKHAKIIKKHVDIVKYDES 서열번호 416
DHD108	이종이량체	a	GSPLKERLLEIQRDLDRVLEEVVERLLRIQERLDSVVERKPPDVHEEYKYIVDEIREIVERVVREYEEIVKRIDEEVR 서열번호 115 PLKERLLEIQRDLDRVLEEVVERLLRIQERLDSVVERKPPDVHEEYKYIVDEIREIVERVVREYEEIVKRIDEEVR 서열번호 459
DHD108	이종이량체	b	GSEEDERIRYDLDRIRKDVRRKLEEIRQRVRELEKKLRDAGHRRDEKELLRELIETSKDILRLVEELLKKIIDKSEDLLRKTE 서열번호 116 EEDERIRYDLDRIRKDVRRKLEEIRQRVRELEKKLRDAGHRRDEKELLRELIETSKDILRLVEELLKKIIDKSEDLLRKTE 서열번호 420
DHD109	이종이량체	a	GSDEEDYINENVEKDVRDIEDDVRRINERIRELLEKIRTEEVLQRVLEEHHELVERVLRKLVEILRKHEEENR 서열번호 117 DEEDYINENVEKDVRDIEDDVRRINERIRELLEKIRTEEVLQRVLEEHHELVERVLRKLVEILRKHEEENR 서열번호 345
DHD109	이종이량체	b	GSDEEEYYKEKLHKLLREIEELLKHYRELVRRLEELVKRGELDKDTAAHILERLSELLERIIRRVAHTLRRLSEERR 서열번호 118 DEEEYYKEKLHKLLREIEELLKHYRELVRRLEELVKRGELDKDTAAHILERLSELLERIIRRVAHTLRRLSEERR 서열번호 422
DHD110	이종이량체	a	GSDEDEISYDSKRRVEEIVRQAREKSEKSRKDIEDVAEVLRKGDVSEKEVVDELVKVLEEQVKVLREAVERLREVLKKQVDDVR 서열번호 119 DEDEISYDSKRRVEEIVRQAREKSEKSRKDIEDVAEVLRKGDVSEKEVVDELVKVLEEQVKVLREAVERLREVLKKQVDDVR 서열번호 347
DHD110	이종이량체	b	GSDIVELVDHLLKRSLKLLEELAELVRRLLEKSTELLKRRTEEHKEEVVEESEYMVRELEERLRRVVDESEKLVRDADKHIR 서열번호 120 DIVELVDHLLKRSLKLLEELAELVRRLLEKSTELLKRRTEEHKEEVVEESEYMVRELEERLRRVVDESEKLVRDADKHIR 서열번호 424

DHD111	이종이량체	a	GSKEKDIVKTLVDLLRENLETLERLIEEVVRLLKENVDVRDEGRDDKDSER ILRDIKRRIDEAAKESREIIERIEKEVEYRSR **서열번호 121** KEKDIVKTLVDLLRENLETLERLIEEVVRLLKENVDVRDEGRDDKDSERIL RDIKRRIDEAAKESREIIERIEKEVEYRSR **서열번호 349**
DHD111	이종이량체	b	GSPEVDVLRRIVREILKASEELLRLLRKLIDEALKLSERKRDSQEYREVVD RVKKELERLLDEYRKLVEELKEKLRYDTR **서열번호 122** PEVDVLRRIVREILKASEELLRLLRKLIDEALKLSERKRDSQEYREVVDRV KKELERLLDEYRKLVEELKEKLRYDTR **서열번호 426**
DHD112	이종이량체	a	GSDKRYESEKLKRRLDEAVEKVREVVERVERESDRVLEEVRRRRESKEVVD KVIEDNDKALEDVLRVVDEVAKVVRDVVRENTR **서열번호 123** DKRYESEKLKRRLDEAVEKVREVVERVERESDRVLEEVRRRRESKEVVDKV IEDNDKALEDVLRVVDEVAKVVRDVVRENTR **서열번호 351**
DHD112	이종이량체	b	GSPREYHSKDILRKVDEILERIRRHADRVKKKSERLKRENVDVNEHSKDVK RVIRELLELVKELLRLAKKHSDDQQE **서열번호 124** PREYHSKDILRKVDEILERIRRHADRVKKKSERLKRENVDVNEHSKDVKRV IRELLELVKELLRLAKKHSDDQQE **서열번호 428**
DHD113	이종이량체	a	GSDEDEILYHSERLLQKLKKELDDLKEKSRELLEELKKEDPDDRLIERIIR LHDEVLKDLDEVLKNILEVHREVLERLR **서열번호 125** DEDEILYHSERLLQKLKKELDDLKEKSRELLEELKKEDPDDRLIERIIRLH DEVLKDLDEVLKNILEVHREVLERLR **서열번호 353**
DHD113	이종이량체	b	DKLDRLLKIHEEALRRAEELIKRLLDIHRRALDLARRGELDDYLLKESERE LREIIRRAREELKESRDRLEEISR **서열번호 126**
DHD114	이종이량체	a	GSPKEELIRRVLEEVKRLNEKLLEIIRRAAELVKRANDELPETEKLREIDR ELEKKLKEIEDELRRIDKELDDALYEIED **서열번호 127** PKEELIRRVLEEVKRLNEKLLEIIRRAAELVKRANDELPETEKLREIDREL EKKLKEIEDELRRIDKELDDALYEIED **서열번호 355**
DHD114	이종이량체	b	GSPKLDKLRELLERNLEKLREILEEVLKILRTNLERVREDIRDEDVLQEYE RLIRKAEEDLRRVLKEYDDLLKKLVYELR **서열번호 128** PKLDKLRELLERNLEKLREILEEVLKILRTNLERVREDIRDEDVLQEYERL IRKAEEDLRRVLKEYDDLLKKLVYELR **서열번호 430**
DHD115	이종이량체	a	GSKEDESVKRAEEIVRTLLKLLEDSLREAERSLRDIKNGEDEHNLRRISEK LEELSKRITETIERLLRELQYTSR **서열번호 129** KEDESVKRAEEIVRTLLKLLEDSLREAERSLRDIKNGEDEHNLRRISEKLE ELSKRITETIERLLRELQYTSR **서열번호 357**
DHD115	이종이량체	b	GSPNQELLDRVRKILEDLLRLNEELVRLNKELLKRALEMRRKNRDSEEVLE RLAEEYRKRLEEYRRELEKLLEELEETIYRYKR **서열번호 130** PNQELLDRVRKILEDLLRLNEELVRLNKELLKRALEMRRKNRDSEEVLERL AEEYRKRLEEYRRELEKLLEELEETIYRYKR **서열번호 432**
DHD116	이종이량체	a	GSDESEEAQHEVEKVLDDIRRLSEHLQKRLEEVLEEVYELRREGSDRTEVV ELLKEVIREIVRVNREALERLLRVVEEAVKRNE **서열번호 131** DESEEAQHEVEKVLDDIRRLSEHLQKRLEEVLEEVYELRREGSDRTEVVEL LKEVIREIVRVNREALERLLRVVEEAVKRNE **서열번호 359**
DHD116	이종이량체	b	GSDEEELVETVKRIQKEILDRLTELAKLLVEIQREIKKLKDEGEDDKELKR LSDELEEKVRQVVEEIKRLSDELEETVEYVSR **서열번호 132** DEEELVETVKRIQKEILDRLTELAKLLVEIQREIKKLKDEGEDDKELKRLS DELEEKVRQVVEEIKRLSDELEETVEYVSR **서열번호 434**
DHD117	이종이량체	a	GSDEEEEVVRRAEELVKEHEELIERVIRTHEELVYKLEDQGADKKLVDVLK RVVEESERVAREIVKVSRELIRLLEEASR **서열번호 133** DEEEEVVRRAEELVKEHEELIERVIRTHEELVYKLEDQGADKKLVDVLKRV VEESERVAREIVKVSRELIRLLEEASR **서열번호 361**
DHD117	이종이량체	b	GSSKEEILKELEDLQRRLIEELKKLQERVVELLEELIKRLRDRGRDDKHLK RLVKEVRRLSEEVLRSIKEVSDRVRYQLR **서열번호 134** SKEEILKELEDLQRRLIEELKKLQERVVELLEELIKRLRDRGRDDKHLKRL VKEVRRLSEEVLRSIKEVSDRVRYQLR **서열번호 436**

[0132]

[0133]

DHD118	이종이량체	a	GSDKEEESEYLLRDLVRLLEKVKEKIEEVNREVEKLLKKVKDGRLDRREVL REILRLNRELAEIIKEVVDRIRHVVERSER 서열번호 135 DKEEESEYLLRDLVRLLEKVKEKIEEVNREVEKLLKKVKDGRLDRREVLRE ILRLNRELAEIIKEVVDRIRHVVERSER 서열번호 363
DHD118	이종이량체	b	GSDLHEVVYETKELLKRIEEVVEELRKKSEDIIRKAERGEISEDELKRLQE EIAREAKKLLDEIKRVLERHLEQTL 서열번호 136 DLHEVVYETKELLKRIEEVVEELRKKSEDIIRKAERGEISEDELKRLQEEI AREAKKLLDEIKRVLERHLEQTL 서열번호 438
DHD119	이종이량체	a	GSPVEEIIKEVVKRVIEVQEKVLRIISHAVKRVVEVQKKYDPGSEESNRVV EEVKKTIEDAIRESDEVVDEVVKRIQYTVR 서열번호 137 PVEEIIKEVVKRVIEVQEKVLRIISHAVKRVVEVQKKYDPGSEESNRVVEE VKKTIEDAIRESDEVVDEVVKRIQYTVR 서열번호 365
DHD119	이종이량체	b	GSPEQEIADRILTEIRESQKELERLARKILKLLDESQEKAKRGRLSEEESD ELLERIKKELDELLERSKELLKKIEYELR 서열번호 138 PEQEIADRILTEIRESQKELERLARKILKLLDESQEKAKRGRLSEEESDEL LERIKKELDELLERSKELLKKIEYELR 서열번호 440
DHD120	이종이량체	a	GSDEDKEANRVLDEVLKTVRDLLETANEVLKEVLYRLKRTDDQEKVVRTLT EVLKEHLKLVEEIVRILDKVLKEHLETEK 서열번호 139 DEDKEANRVLDEVLKTVRDLLETANEVLKEVLYRLKRTDDQEKVVRTLTEV LKEHLKLVEEIVRILDKVLKEHLETEK 서열번호 367
DHD120	이종이량체	b	GSPEDDVLRRLEEVSEKILRVAEDVARQLREVSEKITQGKVDRKEWEEDIK RLKRELEELLREWKEEIERLTYELR 서열번호 140 PEDDVLRRLEEVSEKILRVAEDVARQLREVSEKITQGKVDRKEWEEDIKRL KRELEELLREWKEEIERLTYELR 서열번호 442
DHD121	이종이량체	a	GSRREEVVKRIRELLKRNKELIDRIRELLEENEYLDKDARDKDVLRRSVEL LEELVRILEESVELAKEIIKLLREVVE 서열번호 141 RREEVVKRIRELLKRNKELIDRIRELLEENEYLDKDARDKDVLRRSVELLE ELVRILEESVELAKEIIKLLREVVE 서열번호 369
DHD121	이종이량체	b	GSDEKEDNRRLQHKIERILEKNEDLQRKLEEILELLERGEADEEKIDRLRK AVEDYRRVVEEIKEDVKRHKYTVR 서열번호 142 DEKEDNRRLQHKIERILEKNEDLQRKLEEILELLERGEADEEKIDRLRKAV EDYRRVVEEIKEDVKRHKYTVR 서열번호 444
DHD122	이종이량체	a	GSDEKEEAKKASEESVRTVERILEELLKASEESVELLRRGEDAKDVVERSK EALKRVKELLDEVVKRSDEILKYIHN 서열번호 143 DEKEEAKKASEESVRTVERILEELLKASEESVELLRRGEDAKDVVERSKEA LKRVKELLDEVVKRSDEILKYIHN 서열번호 371
DHD122	이종이량체	b	GSDEKKLINEVVETQKRLIKEAAKRLSEVVRHQTELIRELREKNVDDKDVE KLLKESLDLAEEIVRRIKELLDESKKLVEYVSN 서열번호 144 DEKKLINEVVETQKRLIKEAAKRLSEVVRHQTELIRELREKNVDDKDVEKL LKESLDLAEEIVRRIKELLDESKKLVEYVSN 서열번호 446
DHD123	이종이량체	a	GSPDMDEVKRVLDELIEIQEEILREIKRVLEKLIKIQEDNGSEYESREVVR EIVEIARKLVERSRRVVKKITETLQ 서열번호 145 PDMDEVKRVLDELIEIQEEILREIKRVLEKLIKIQEDNGSEYESREVVREI VEIARKLVERSRRVVKKITETLQ 서열번호 373
DHD123	이종이량체	b	GSDERYATREIVERIERIAREILKRTEEIVREVREVLSRDVDQEEVVRRLA DLLRESVELVQHLVRRVEELLQESVERKK 서열번호 146 DERYATREIVERIERIAREILKRTEEIVREVREVLSRDVDQEEVVRRLADL LRESVELVQHLVRRVEELLQESVERKK 서열번호 448
DHD124	이종이량체	a	GSPEREALREVLEDLKRVTDRLRELVERVLEELKKVTDHVDSERILRESRR VLKELKDIIEEILRESEKVLEKLKYTED 서열번호 147 PEREALREVLEDLKRVTDRLRELVERVLEELKKVTDHVDSERILRESRRVL KELKDIIEEILRESEKVLEKLKYTED 서열번호 375

DHD124	이종이량체	b	GSPAREILEEVVKKHLEVVEDAARILEEIIREHEKAVREDRDKKELEEISR DLLRKAREALKKVKDISDDLSREIEYVAS 서열번호 148 PAREILEEVVKKHLEVVEDAARILEEIIREHEKAVREDRDKKELEEISRDL LRKAREALKKVKDISDDLSREIEYVAS 서열번호 450
DHD125	이종이량체	a	GSPVEEAIKKVIDDLRDVQRKIRELVEELIRLLEEVQRDNDKRESEYVVER VEEILRRITETSREVVRKAVEDLS 서열번호 149 PVEEAIKKVIDDLRDVQRKIRELVEELIRLLEEVQRDNDKRESEYVVERVE EILRRITETSREVVRKAVEDLS 서열번호 377
DHD125	이종이량체	b	GSDSDEKAEYLLKEMERVVRESDEVVKKILRDLEEVLERLRRGEISEDDVT EILKELAERHIRAIEELVRRLRELLERHKR 서열번호 150 DSDEKAEYLLKEMERVVRESDEVVKKILRDLEEVLERLRRGEISEDDVTEI LKELAERHIRAIEELVRRLRELLERHKR 서열번호 452
DHD126	이종이량체	a	GSPVEEVLKELSEVNERVRDIAREIIERLSEVNEEVKETDDEDELKKISKK VVDEVEDLLRKILEVSEEVVRRVEYHDR 서열번호 151 PVEEVLKELSEVNERVRDIAREIIERLSEVNEEVKETDDEDELKKISKKVV DEVEDLLRKILEVSEEVVRRVEYHDR 서열번호 379
DHD126	이종이량체	b	GSPKEDILREVLRRHKEIVREIVRLVREAVETHLELVKRNSDDRDAQDVIR KLEEDLERLVRHAQEVIEEIFYRLH 서열번호 152 PKEDILREVLRRHKEIVREIVRLVREAVETHLELVKRNSDDRDAQDVIRKL EEDLERLVRHAQEVIEEIFYRLH 서열번호 454
DHD127	이종이량체	a	GSPRSYLLKELADLSQHLVRLLERLVRESERVVEVLERGEVDEEELKRLED LHRELEKAVREVRETHREIRERSR 서열번호 153 PRSYLLKELADLSQHLVRLLERLVRESERVVEVLERGEVDEEELKRLEDLH RELEKAVREVRETHREIRERSR 서열번호 381
DHD127	이종이량체	b	GSDREYIIKDILDSQEHLLRLIEELLETQKELLEILKRRPDSVERVRELVR RSKEIADEIRRQSDRNVRLLEEVSK 서열번호 154 DREYIIKDILDSQEHLLRLIEELLETQKELLEILKRRPDSVERVRELVRRS KEIADEIRRQSDRNVRLLEEVSK 서열번호 456
DHD128	이종이량체	a	GSDEKDEIRHVIESVERLIEDIKRLLKTLRELAHDDSDKKTVKEVLDRVKE MIERHRRELEEHRKELERAEYEVR 서열번호 155 DEKDEIRHVIESVERLIEDIKRLLKTLRELAHDDSDKKTVKEVLDRVKEMI ERHRRELEEHRKELERAEYEVR 서열번호 383
DHD128	이종이량체	b	GSESEDRIKELLKRHIELVERHEELLHEIKKLIDLEEKDDKDREEAVKRID DAIKESEEMLEESKEILEEIEYLNR 서열번호 156 ESEDRIKELLKRHIELVERHEELLHEIKKLIDLEEKDDKDREEAVKRIDDA IKESEEMLEESKEILEEIEYLNR 서열번호 458
DHD129	이종이량체	a	GSSLEDSVRLNDEVVKVVERVVRLNQEVVRLIKHATDVEDEETVKYVLERV REVLDESREVLKRVHELLEESERRLE 서열번호 157 SLEDSVRLNDEVVKVVERVVRLNQEVVRLIKHATDVEDEETVKYVLERVRE VLDESREVLKRVHELLEESERRLE 서열번호 385
DHD129	이종이량체	b	GSHEKDIVYKVEDLVRKSDRIAERAREIVKRSRDIMREIRKDKDNKKLSDD LLKVTRDLQRVVDELEELSRELLRVAEESRK 서열번호 158 HEKDIVYKVEDLVRKSDRIAERAREIVKRSRDIMREIRKDKDNKKLSDDLL KVTRDLQRVVDELEELSRELLRVAEESRK 서열번호 460
DHD130	이종이량체	a	GSPELDEVKKLIDELKKSVERLEESIREVKESIKKLRKGDIDAEENIKLLK ENIKIVRENIKIIKEIIDVVQYVLR 서열번호 159 PELDEVKKLIDELKKSVERLEESIREVKESIKKLRKGDIDAEENIKLLKEN IKIVRENIKIIKEIIDVVQYVLR 서열번호 387
DHD130	이종이량체	b	GSDEEEIEELLRELEKLLKKSEEALEESKKLIDESEELLRRDRLDKEKHVR ASEEHVKLSEEHLRISREIVKILEKAVYSTR 서열번호 160 DEEEIEELLRELEKLLKKSEEALEESKKLIDESEELLRRDRLDKEKHVRAS EEHVKLSEEHLRISREIVKILEKAVYSTR 서열번호 462

[0134]

[0135]

DHD131	이종이량체	a	GSDESDRIRKIVEESDEIVKESRKLAERARELIKESEDKRVSEERNERLLE ELLRILDENAELLKRNLELLKEVLYRTR **서열번호 161** DESDRIRKIVEESDEIVKESRKLAERARELIKESEDKRVSEERNERLLEEL LRILDENAELLKRNLELLKEVLYRTR **서열번호 389**
DHD131	이종이량체	b	GSDEDDELERLLREYHRVLREYEKLLEELRRLYEEYKRGEVSEEESDRILR EIKEILDKSERLWDLSEEVWRTLLYQAE **서열번호 162** DEDDELERLLREYHRVLREYEKLLEELRRLYEEYKRGEVSEEESDRILREI KEILDKSERLWDLSEEVWRTLLYQAE **서열번호 464**
DHD132	이종이량체	a	GSDKKDASRRAIRVLHEFVRVSEEVLEVLRKSVESLKRLDVDEKIKRTHDR IEEELRRWKRELEELIERLREWEYHQD **서열번호 163** DKKDASRRAIRVLHEFVRVSEEVLEVLRKSVESLKRLDVDEKIKRTHDRIE EELRRWKRELEELIERLREWEYHQD **서열번호 391**
DHD132	이종이량체	b	GSDDEEEDKRLLEEVKRSLDTDERILEKLRHSLERQLEDVDKDEDSRRVLR ELDEITKRSREVVKRLRKLAYESK **서열번호 164** DDEEEDKRLLEEVKRSLDTDERILEKLRHSLERQLEDVDKDEDSRRVLREL DEITKRSREVVKRLRKLAYESK **서열번호 466**
DHD133	이종이량체	a	GSDKEYKLDRILRRLDELIKQLSRILEEIERLVDELEREPLDDKEVQDVIE RIVELIDEHLELLKEYIKLLEEYIKTTK **서열번호 165** DKEYKLDRILRRLDELIKQLSRILEEIERLVDELEREPLDDKEVQDVIERI VELIDEHLELLKEYIKLLEEYIKTTK **서열번호 393**
DHD133	이종이량체	b	GSPSKEYQEKSAERQKELLHEYEKLVRHLRELVEKLQRRELDKEEVLRRLV EILERLKDLHKKIEDAHRKNEEAHKENK **서열번호 166** PSKEYQEKSAERQKELLHEYEKLVRHLRELVEKLQRRELDKEEVLRRLVEI LERLKDLHKKIEDAHRKNEEAHKENK **서열번호 468**
DHD134	이종이량체	a	GSRDRKISEELIKALEDHIRMLEELIRAIEEHIKLAERGVDEKELRESLEE LKKIVDELEKSLEELRKLAERYKYETR **서열번호 167** RDRKISEELIKALEDHIRMLEELIRAIEEHIKLAERGVDEKELRESLEELK KIVDELEKSLEELRKLAERYKYETR **서열번호 395**
DHD134	이종이량체	b	GSPKEESVEELKRVIDKHEEILRELKRVLEEHERVSHDEDENELRRSLERL KHILDRLHESLKELHELLKKNEYTER **서열번호 168** PKEESVEELKRVIDKHEEILRELKRVLEEHERVSHDEDENELRRSLERLKH ILDRLHESLKELHELLKKNEYTER **서열번호 470**
DHD135	이종이량체	a	GSDHEYWVKIVERILRVMEKHAEIVKKHLEIVERVVREGPSEDLRRKLKES LREIEESLRELKELLDELDELSEKTR **서열번호 169** DHEYWVKIVERILRVMEKHAEIVKKHLEIVERVVREGPSEDLRRKLKESLR EIEESLRELKELLDELDELSEKTR **서열번호 397**
DHD135	이종이량체	b	GSDEEYVTRSQRRLKRLLEEYIKVVEEHARLVERNERDDKELKRSIDELDK LTKELLELVKRYKELVDKTET **서열번호 170** DEEYVTRSQRRLKRLLEEYIKVVEEHARLVERNERDDKELKRSIDELDKLT KELLELVKRYKELVDKTET **서열번호 472**
DHD136	이종이량체	a	GSDKEEIVKLQDEVIKTLERHLDILRKHIDLLEKLKDHLSEELKERVDRSI KKLEESIKRLERIIEELQELAEYSL **서열번호 171** DKEEIVKLQDEVIKTLERHLDILRKHIDLLEKLKDHLSEELKERVDRSIKK LEESIKRLERIIEELQELAEYSL **서열번호 399**
DHD136	이종이량체	b	GSREEELKESAEELERSVRELKKEADKYKEEVDRLHYRGKVDKDWVRVVEK LIKLVEEHLELIREHLELLKEERR **서열번호 172** REEELKESAEELERSVRELKKEADKYKEEVDRLHYRGKVDKDWVRVVEKLI KLVEEHLELIREHLELLKEERR **서열번호 474**
DHD137	이종이량체	a	GSDMEYELKKSAEELRKSLEELKRILDELHKSLRELRRHGDDEEYVQTVEE LRKELEEHAKKLEEHLKELERVAT **서열번호 173** DMEYELKKSAEELRKSLEELKRILDELHKSLRELRRHGDDEEYVQTVEELR KELEEHAKKLEEHLKELERVAT **서열번호 401**

[0136]

DHD137	이종이량체	b	PEYELKKSVDDLKRDVDRLVEEVEEVFELSKERLREDRKHLELVEEMVRLI EKHLELIKEHLKLADDHVR **서열번호 174**
DHD138	이종이량체	a	GSREKDESKELNDEYKKLLEEYERLLRRSEELVKRAKGPRDEKELKRILEE NEDILRRTKEILERTKEISEEQKYRRR **서열번호 175** REKDESKELNDEYKKLLEEYERLLRRSEELVKRAKGPRDEKELKRILEENE DILRRTKEILERTKEISEEQKYRRR **서열번호 403**
DHD138	이종이량체	b	GSDKDERQERLNEESDKSNEESERSNRESEELNRRARGPNDEKELQEILDR HLELLERNQRLLDENKEILRESQYLND **서열번호 176** DKDERQERLNEESDKSNEESERSNRESEELNRRARGPNDEKELQEILDRHL ELLERNQRLLDENKEILRESQYLND **서열번호 476**
DHD139	이종이량체	a	GSENKYILKEILKLLRENLKLLHDILRLLDENLEELEKHGAKDLDDYRRKI EEIRKKVEDYREKIEEIEKKVERDR **서열번호 177** ENKYILKEILKLLRENLKLLHDILRLLDENLEELEKHGAKDLDDYRRKIEE IRKKVEDYREKIEEIEKKVERDR **서열번호 405**
DHD139	이종이량체	b	GSESEYTQEEILELLKESIKLLREILRLLEESEELWRRENTKSERSEEIKE RAKEAIKRSEEILERVKRLSDHSR **서열번호 178** ESEYTQEEILELLKESIKLLREILRLLEESEELWRRENTKSERSEEIKERA KEAIKRSEEILERVKRLSDHSR **서열번호 478**
DHD140	이종이량체	a	GSDEEEANYVSDKAVKIAEDVQELLKELLELSEVVRRGEVDEDEYDRVLRK LQEVMKEYEEVLKEYEEVSRKHE **서열번호 179** DEEEANYVSDKAVKIAEDVQELLKELLELSEVVRRGEVDEDEYDRVLRKLQ EVMKEYEEVLKEYEEVSRKHE **서열번호 407**
DHD140	이종이량체	b	GSPEKYLIKTQEELLRRHAEILEDLIRKVERQVDLRRKVDERDEDLKRELE RSLRELERLVRESSRLVEEIRELSKEIKR **서열번호 180** PEKYLIKTQEELLRRHAEILEDLIRKVERQVDLRRKVDERDEDLKRELERS LRELERLVRESSRLVEEIRELSKEIKR **서열번호 480**
DHD141	이종이량체	a	GSDEEYELERISRESKELLERYKRLLREYQELLKELRHVKDLDRAVKIIHE LMRVSKELVEISHRLLELHERLVRRRK **서열번호 181** DEEYELERISRESKELLERYKRLLREYQELLKELRHVKDLDRAVKIIHELM RVSKELVEISHRLLELHERLVRRRK **서열번호 409**
DHD141	이종이량체	b	GSEKEYIEKLSRKIEEDIRRSEERAKDSERLVRRLEELAKRKRLDLDDVLR VAEENLEILEDNLRILEEILKEQDKSNR **서열번호 182** EKEYIEKLSRKIEEDIRRSEERAKDSERLVRRLEELAKRKRLDLDDVLRVA EENLEILEDNLRILEEILKEQDKSNR **서열번호 482**
DHD142	이종이량체	a	GSPHEEVVELHERVMEISERAVELIQRIIDIIRRIREDDKDIEKLVKTIRD LVREYEELHRELEEIDEEIYKKSE **서열번호 183** PHEEVVELHERVMEISERAVELIQRIIDIIRRIREDDKDIEKLVKTIRDLV REYEELHRELEEIDEEIYKKSE **서열번호 411**
DHD142	이종이량체	b	GSDHEDVVRLHEDLVRKQEDARRVLEEIVRLAEEIVEVIKKDEKDKDRVTR LVEEIEKLVEEYKKKVDEMRKISDEIKYRSR **서열번호 184** DHEDVVRLHEDLVRKQEDARRVLEEIVRLAEEIVEVIKKDEKDKDRVTRLV EEIEKLVEEYKKKVDEMRKISDEIKYRSR **서열번호 484**
DHD143	이종이량체	a	GSRAREVVKRAKRIIEEWQKILEEWRRILEEWRRLLEDERVDDRDNERIIR ENERVIRENEKIIRDVIRLLEELLYERR **서열번호 185** RAREVVKRAKRIIEEWQKILEEWRRILEEWRRLLEDERVDDRDNERIIREN ERVIRENEKIIRDVIRLLEELLYERR **서열번호 413**
DHD143	이종이량체	b	GSREDEELEEEIDRIRQMVEEYEELVKEYEELTEKYKQGKVDKEESKKIIE KSERLLDLSQDAVRKVKEIIRRILYTNR **서열번호 186** REDEELEEEIDRIRQMVEEYEELVKEYEELTEKYKQGKVDKEESKKIIEKS ERLLDLSQDAVRKVKEIIRRILYTNR **서열번호 486**
DHD144	이종이량체	a	GSPKEEIVKLHDESAELHRRSVEVADEILKMHERSKDVDDERESRELSKEI ERLIREVEEVSKRIKRLSEEVEYLVR **서열번호 187** PKEEIVKLHDESAELHRRSVEVADEILKMHERSKDVDDERESRELSKEIER LIREVEEVSKRIKRLSEEVEYLVR **서열번호 415**

[0137]

DHD144	이종이량체	b	GSPLEEILKIQRRINKIQDDINKILHEILRMQEKLNRSSDKDEVEESLRRI RELIKRIKDLSKEIEDLSREVKYRTT **서열번호 188** PLEEILKIQRRINKIQDDINKILHEILRMQEKLNRSSDKDEVEESLRRIRE LIKRIKDLSKEIEDLSREVKYRTT **서열번호 488**
DHD145	이종이량체	a	GSPEDEHVYVVREIYEVLREHAEVLEENREVIERLLEAKKRGDKSEELVKE LKKSIDKLKEISRKLEEIVKELEKVSEKLK **서열번호 189** PEDEHVYVVREIYEVLREHAEVLEENREVIERLLEAKKRGDKSEELVKELK KSIDKLKEISRKLEEIVKELEKVSEKLK **서열번호 417**
DHD145	이종이량체	b	GSDEDETSYRILELLREIVRASRELIRLSEELLEVARRDDKDETVLETLIR EYKELLDRYRRLIEELTRLVEEYEERSR **서열번호 190** DEDETSYRILELLREIVRASRELIRLSEELLEVARRDDKDETVLETLIREY KELLDRYRRLIEELTRLVEEYEERSR **서열번호 490**
DHD146	이종이량체	a	GSTQEEINRIQHEVLRIQEEIDEILRDIVEKLKAISRGELDHEVVKDVEDK VREALEKSEELLDKSRKVEYKSE **서열번호 191** TQEEINRIQHEVLRIQEEIDEILRDIVEKLKAISRGELDHEVVKDVEDKVR EALEKSEELLDKSRKVEYKSE **서열번호 419**
DHD146	이종이량체	b	GSDEEELNRELLEKSKRLVDINRDIIRTAQELIEMLKDSKDGRVDEDTKRE LRDKLRKLEEKLERVREELRKYEELLRYVQR **서열번호 192** DEEELNRELLEKSKRLVDINRDIIRTAQELIEMLKDSKDGRVDEDTKRELR DKLRKLEEKLERVREELRKYEELLRYVQR **서열번호 492**
DHD147	이종이량체	a	GSDEKDRVYEILKEVQRLVKEYRDISKEIEDLVKHYEHITDDEAQEVSKEL IDKSLRASEIVRELIRLIKELLDELE **서열번호 193** DEKDRVYEILKEVQRLVKEYRDISKEIEDLVKHYEHITDDEAQEVSKELID KSLRASEIVRELIRLIKELLDELE **서열번호 421**
DHD147	이종이량체	b	GSDEEDVLYHLRELLEELKRVSDDYERLVREIKETSERKDRDTKENKDMLD ELVKAHREQEKLLERLVRLLEELFERKR **서열번호 194** DEEDVLYHLRELLEELKRVSDDYERLVREIKETSERKDRDTKENKDMLDEL VKAHREQEKLLERLVRLLEELFERKR **서열번호 494**
DHD1	이종이량체	a	PREQAIRISEEIIRISKKIIEILERTRSSTAREAMKWAKDSIRLAEESKYL LDK **서열번호 195**
DHD1	이종이량체	b	IEDDVKKIQDSTKKAQKETIEALERSTSSTARKQMEEQKEQIRLQKEAMYL LKK **서열번호 196**
DHD2	이종이량체	a	SREEIAKLQEEVIKLQRRVIELQKEVIELQRRAKELTSSYTKEILEIQRRI EEIQREIEEIQKRIEEIQEEIQRRT **서열번호 197**
DHD2	이종이량체	b	SDEEIKRLSEEVIQLSRRVIKMSREAIKLSREVQKLTPSYQKRIKEIADRS IELARESIEIAKRSEKIAEESQRRT **서열번호 198**
DHD3	이종이량체	a	PAKDEALKMANESLELAKKSARLIQESSSKEILERIEKIQRRIAELQDRIA YLIKK **서열번호 199**
DHD3	이종이량체	b	PAKDEALRMIDESRELIKKSNELIQRSSSKEILERILEIQRKIAELQKRIQ YLLKS **서열번호 200**
DHD4	이종이량체	a	TDEARYRSERIVKEAKRLLDEARRRSEKIVREAKQRSNSEDAKRIMEENLR ESEEAARRLREIIRRNLEESRETG **서열번호 201**
DHD4	이종이량체	b	TREALEYQRKMAEEIEDLLREALRRQEEMVREAKQRSLSEEFKRIMERILE EQERVMRLAKEALERILEEQKRTG **서열번호 202**
DHD5	이종이량체	a	SERTKREAKRSQEEILREAKEAMRRAKESQDHRQNRDGSNSEDLERLSQEQ KRELEEVERRLKELAREQKYKLEDS **서열번호 203**
DHD5	이종이량체	b	SEDLKRILKEITERELKLMQDLMEILKKITEDENNLDSNNSEDLKRSIEKA RRILDEALRKLEESARRAKYIQEDN **서열번호 204**
DHD6	이종이량체	a	TEDEIRESLKWLDEVLQELREIARESNEVLERNRQKSRSDKLREDIERYKK RMEEARKKLDDQLNKYKKRMDENRS **서열번호 205**
DHD6	이종이량체	b	TEEELKESKKFAEDLARSARRALKESKRVLEEISQASRSKKLEEIVRRYKE QVKRWQDEWDERAREYRKRMKENRS **서열번호 206**
DHD7	이종이량체	a	TKTEEIERLAREIKKLSEKVERLAQEIEELSRRVKEENSTDRELKEANREI ERAIREIEKANKRMEEALRRMKYNG **서열번호 207**

DHD7	이종이량체	b	TKTEEHERLAREISKLADEHRKLAKIIEELARRIKEENLTDDELREAIRKI EDALRKNKEALKIMKEAAERNRYNT **서열번호 208**
DHD8	이종이량체	a	TKKEESRELARESEELARESEKLARKSLELARRAESSGSEEEKRRIIDENR KIIERNREIIERNKEIIEYNKELIS **서열번호 209**
DHD8	이종이량체	b	TKDEESLELNRESEELNRKSEELNRKSKELNDRAESSNSEEEEKEILREHK EILREHLEILRRHKEILRRHKYLTS **서열번호 210**
DHD16	이종이량체	a	TREELLRENIELAKEHIEIMREILELLQKMEELLERQSSEDILEELRKIIE RIRELLDRSRKIHERSEEIAYKEE **서열번호 211**
DHD16	이종이량체	b	SEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERKKLDPSNEKERKLLE RSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLD **서열번호 212**
DHD18	이종이량체	a	DRQKLIEENIKLLDKHIKILEEILRLLKKDIDLLKKSSSEEVLEELKKIHR RIDKLLDESKKIHKRSSEIVKKRS **서열번호 213**
DHD18	이종이량체	b	DEQKLIETSQRLQEKSERLLEKFEQILREASDLYRKPDSEELLRRVEKLLR ELEKLIRENQDLARKHEKILRDQS **서열번호 214**
DHD19	이종이량체	a	DRQELIRENIELLKKHIKIVKEIQKLIETFIELLKKSSSEEILRRLKKILK RIEKLYRESQEIHKRSEEIAKKRQ **서열번호 215**
DHD19	이종이량체	b	DEERLIDKSRELQKESEELLKELLKIFKRIEELLEKPDSEELIREIKKLLE TLSEIHKRNEKLARTHEEILRQQS **서열번호 216**
DHD22	이종이량체	a	STRDVQREIAKAFKKMADVQKKLAEEIKRHVKNVEKKNKDNDEYRKIATEL LKKATESQKKLKELLDRIRKSDS **서열번호 217**
DHD22	이종이량체	b	DKDDRSTSLLKRVEKLIDESDRIIDKFTTLIELSRNGKIDDDQYKKELKEI LELLKKYDKHVKEVEELLKRLNS **서열번호 218**
DHD23	이종이량체	a	SKRKALEVSERVVRISEKVVRVLDESSDLLKKSYDDSDKFAELIDRHEEKI KKWKKLIKEWLEIIQRHKS **서열번호 219**
DHD23	이종이량체	b	SAEEFVKLSEEAVKRSKEILDIVRKQVKLVKAGVDKHEITDSLRKSEKLIE EHKELIKTHRDLLRREN **서열번호 220**
DHD24	이종이량체	a	SSTEILKRFKRALRESEKIVKHSRRVLKIIREVLKQKPTQAVHDLVRIIET QVKALEEQLKVLKRIVEALERQS **서열번호 221**
DHD24	이종이량체	b	DKQKEIKDILEKTRRIAEESRKIAEKFDEIIKRSTEGKIDESLTKELEELV KEVIKLSEDDARTSDDLVRKES **서열번호 222**
DHD26	이종이량체	a	DEDESIKLTRKSIEETRKSLKIIKEVVELIREVLKHIKDLDKEIFERIDKI LDKYKKQVDTYDEILKEYEKKQR **서열번호 223**
DHD26	이종이량체	b	SELDEQKELIKKQEKLIEEQQRLLSKIRRMFKERVKDQELLREIQKVLKRS QEIVETSKKILDRSDKTTE **서열번호 224**
DHD28	이종이량체	a	DQKEINTRIVEKLERIFKKSKEIVRQSERVISTIEKKTEDERELDLLRRHV KIVREHLKLLEELLKIIKEVQKESE **서열번호 225**
DHD28	이종이량체	b	DTEELVKRLNELLKELSKLVKEFIKILETYRKDQTKDTSKISERVDRILKT YEDLLQKYKEILEKIEKQLS **서열번호 226**
DHD29	이종이량체	a	DYARLIDQAVEVTRKVVEVNVTVARVNDKFAKHLGDEELRRVSEHLKEVSK DLQEVAKKSKDAARQVK **서열번호 227**
DHD29	이종이량체	b	DVSKVAEEYLQISKTLVDISRTLLEISERLVRLVRTVADDRSEVKKAIEDS IEVLKTSEEVVRQIKRASDKLVKAIS **서열번호 228**
DHD31	이종이량체	a	DAKEIQRRVVEIQTEVVKLQKKAVDIIRKIIEAFNNSNIDQSLLEAAKEIV KEIDKLEKLTESLLEESKKLLKRSS **서열번호 229**
DHD31	이종이량체	b	SAEEVVKLAKIFLELLRESIKLLKRSVDLLRKSSDPSLDKSEAEKVSREIE KVSDTSLKLSKKALDVVKRALKVAS **서열번호 230**
DHD32	이종이량체	a	DEKDAARKARKVSEEAKEASKKIEKALEESKRILNTLKQKKDEQEVKVIKE HEDVLRQIEKIQKQVLEIQKEVAKLLESLD **서열번호 231**
DHD32	이종이량체	b	SADDVARASEKVLRVARESAKAADKSLEVFKEVVKRGDKEAFLQVVKINEE VVKINITVIRILIEVSKTAT **서열번호 232**
DHD38	이종이량체	a	DEYVKETLKQLREALASLREADKRITELVKEARKKPLSEAARKFAEAIVTH VKVVVEHVEVVLRHVEVLVEAKKNGVIDKSILDNALRIIENVIRLLSNVIR VVDEVLQDLD **서열번호 233**

[0138]

DHD38	이종이량체	b	DASDVIRRIHELFEEVHRLIEAVHRAIEDVAKAAQKKGLDESAVEILAELS KELAKLSRRLAEISREIQKVVTDPDDKEAVERLKEIIKEIKKQLDELRDRL RKLQDLLYKLK 서열번호 234
DHD60	이종이량체	a	SEDKAHHDIVRVLEELIKIHDELMKISEEILKATSDSTATDETKEELKRRS KEAQKKSDTLVKIVKELEKESRKAQS 서열번호 235
DHD60	이종이량체	b	DDEEKYRQIIREAQEISKTAKRILRDAQEISKRIRHQGVDRSEHQRLVDLL RELIKEHHKLLRRQQEADTRND 서열번호 236
DHD63	이종이량체	a	DRKDKARKASEKLEEVIQRWKTVADKWKKMVDLVSNGKLSQEEVARVTEEL LKIQTELAKLLEEHAKVLQESAS 서열번호 237
DHD63	이종이량체	b	SDEESIKTQSELIKTSEELLKDVKRIDEELQKLRDDPTLDESELKKRVKEW SDRVRKAKEISRKIQEIVKESKKRSS 서열번호 238
DHD66	이종이량체	a	DKDEELRKVIEKYREMVKEYRKVIREYEEVIKSSKTIDKSSLISLSRKMVE LSQRVIDVSDEVAKVLSRKQS 서열번호 239
DHD66	이종이량체	b	TDEERLKKQTKELKEQTKQLEKQKDLLEKISNGEISKDEIQEIIKESKKIA KESQKALDSSRKALEEVS 서열번호 240
DHD67	이종이량체	a	DEKEVSKEIIKVLKDIAKVQQKVIEVSQRLASVLRADDDNVVKRALEEYEK ILEELRELNKEIEKLTDKYRKVTS 서열번호 241
DHD67	이종이량체	b	DSDEQTKELEKLTELHKRHVEKLKKQTKESREVDSNKLWKSKDVKDKLSES EKELQKLSDQDKKAKDALESSRRKND 서열번호 242
DHD69	이종이량체	a	DAEEQLKLLTKLLRHQQRLLQLIKESLKLIEKIDQSSQENQDEIRKWREVT KKLRELIKTSEKLVRELEKSYKKSS 서열번호 243
DHD69	이종이량체	b	SLRDVVRRYQELVRRYDELIKTLTEILKKYQKKGAEDKDASTELVKAVRTS LKLSKELLKLNSELLKEDS 서열번호 244
DHD71	이종이량체	a	SKEELKRKLDELKKRSDTLKELSKKLKEISERNPDDKSVHRTIIRIHREFV KNHKEIVRVIEEIVSDKS 서열번호 245
DHD71	이종이량체	b	SKQDEHDRLLKIHDKLVKQHDELLKLLTKLSRAGDSVTKKKLEEILRKLQE VSKQLEESLKDADKVSKDIN 서열번호 246
DHD72	이종이량체	a	TVQSLLEQHVKIVKRSIEILERHTQILQDIARSQGVSKELEDVERQVKEYR KEVKKLEEDLRQLSRNSK 서열번호 247
DHD72	이종이량체	b	SDSDRIEKLIRESTELLKEQQKLAKRSRELAETVESLPLTEEYLKQQREHQ KKIEKLLKDSEKHLEELKRLVKSEK 서열번호 248
DHD73	이종이량체	a	DSEKRIEDILRTDLELAKRDAELVKEHIKLVKRIDLSEELKKQVEDVEKES KKLEDSSEKLVQKVRKRSS 서열번호 249
DHD73	이종이량체	b	DEEERAKDLRKYLEEQTQYYRTVTEHLRNLEKVVEELERRGKPSSELQQIL ERSQRIYKETTEIYDTSKKLIEELDKHHR 서열번호 250
DHD148	이종이량체	a	PLEDILKRHLDKVRELVRLSEEVNKLAKEVLDILKDKRVDEKELDKVLKEL EKVVEEYERAVKESRDLLRELRETTR 서열번호 251
DHD148	이종이량체	b	DKERLLEIHERIQKLLDRNLEIIERLLRLLREARDIKDDDKLDKVIKRLKE LSEESKDILDKIKELLKESEKELT 서열번호 252
DHD149	이종이량체	a	PEDEVIRVIEELLRIAAEVDEVHRRNVEVQEEASRVTDRERLERLNRESEE LIKRSRELIEEQRKLIERLERLAT 서열번호 253
DHD149	이종이량체	b	DLEELIKEYAEVVRRHHKAVRDLERLVRELANAKHASEEELKRIATEILRI VKELIRVQERLIKLSEDSNEESR 서열번호 254
DHD150	이종이량체	a	PTDEVIEVLKELLRIHRENLRVNEEIVEVNERASRVTDREELERLLRRSNE LIKRSRELNEESKKLIEKLERLAT 서열번호 255
DHD150	이종이량체	b	DNEEIIKEARRVVEEYKKAVDRLEELVRRAENAKHASEKELKDIVREILRI SKELNKVSERLIELWERSQERAR 서열번호 256
DHD151	이종이량체	a	PKEDIDRVSRELVRVHKELLEVLRKSTEIVEAVARNEKDERTIEEVLEEQE RAVRKLEEVSKKHKEAVKRLK 서열번호 257
DHD151	이종이량체	b	ELERLSEEIQKLSDRLIELIRRHSKVLEEIVRLLKHKDNDEREVRRLLKLL RDLTRRYEEVLRKVEEIVKRQEDESR 서열번호 258
DHD152	이종이량체	a	PEEDILRLLRKLVEVDKELLEVVRESTEVVRLVARNEKDVETVERVLRKQE EVVRKYERVSRELEEAVRRLK 서열번호 259

[0139]

[0140]

DHD152	이종이량체	b	ELKDLVEEIVKLSKENLKLWEDHSRVLEEIVRLLKHKDNDEREVRRLLKLL EDLTRRAEETSRRIEEIVKEAEDRAR 서열번호 260
DHD153	이종이량체	a	DEERELREVLRKHHRVVREWTKVVEELKRVVELLKRGETSEEDLLRVLKKL LEMDKRILEVNREVLRVLEKRLT 서열번호 261
DHD153	이종이량체	b	SLEEIIEELVELVRRSVEIAKESDEVARRIVESEDKKKELIDTLRDLHREW QEVTKRAEELVREAEKEVR 서열번호 262
DHD154	이종이량체	a	TAEELLEVHKKSDRVTKEHLRVSEEILKVVEVLTRGEVSSEVLKRVLRKLE ELTDKLRRVTEEQRRVVEKLN 서열번호 263
DHD154	이종이량체	b	DLEDLLRRLRRLVDEQRRLVEELERVSRRLEKAVRDNEDERELARLSREHS DIQDKHDKLAREILEVLKRLLERTE 서열번호 264
DHD155	이종이량체	a	PEDDVVRIIKEDLESNREVLREQKEIHRILELVTRGEVSEEAIDRVLKRQE DLLKKQKESTDKARKVVEERR 서열번호 265
DHD155	이종이량체	b	DEVRLITEWLKLSEESTRLLKELVELTRLLRNNVPNVEEILREHERISREL ERLSRRLKDLADKLERTRR 서열번호 266
DHD156	이종이량체	a	DEDEVVKVHEEHVKSHEEIHRSHEEVVRAAEEDKRDSRELRTLMEEHRKLL EENEKSIEEVKKIHERVKR 서열번호 267
DHD156	이종이량체	b	KKEELIDISKEVLDLDDEINKISKEILELIKKLLRLKEEGREDKDKAREVK RRIRELHRRIQELNKRLRELHKRVQETKR 서열번호 268
DHD157	이종이량체	a	PEEDIARRVEDLLRKSEELIKESEKILKESKRLLDRNDSDKRVLETNLRLI DKHTKLLERNLELLEELLKLAEDVAK 서열번호 269
DHD157	이종이량체	b	RFKDLSREYIEVVKRLLELSREALEVLREIKDTDKTDKKRIKELIDRLRKL IEEYKRIIDRLRKLSKDLEEEHR 서열번호 270
DHD158	이종이량체	a	DEEELVKILKELQRLSEESLEINKRLVEILRLLRRGEVPKEEVEKKLREIK KEQEKLDREHEKIKKRIEEITK 서열번호 271
DHD158	이종이량체	b	SLKEKILEIIERNMKLVELSNRSVEIVARILKGEKDDEETLERLLREWDKI TRDYEEIIKESRKLVKELEEEAK 서열번호 272
DHD159	이종이량체	a	SKTEILRKALEIHKEQIDIVRKLIELSEEVLKLVEESKEKNLEKLKRIDEE TDRLLERLDELHKRLTELAERLK 서열번호 273
DHD159	이종이량체	b	SDDEARKQLEEMKRRLREVEKKSKRVEERVRELERLVRENREDEDRVLKTL EDLLRENEKLVRTIERHVREQRELSKEVK 서열번호 274
DHD160	이종이량체	a	SEEELEKKADELRKLSEEWRKLQEEDKRLSEMVEKGELDLQEVDEHSLRVL ERATEVHRTVDKVIEEILRTTN 서열번호 275
DHD160	이종이량체	b	SEKERHRESQETQEEIRRTHEEIIRKLEEILRRAKAGELPEETLDRLRRIM ERLKELSERLDDLVRKLRDDHRREQK 서열번호 276
DHD161	이종이량체	a	SEKEILEELKRILKRVKDISDRLEELDKRTEEIARREPTKELVDELVKIHR DWLRLHEEILKLVDDALKKVEDATK 서열번호 277
DHD161	이종이량체	b	DLRELLELQREASRLHRELVKLLTELVKKLELIAKGEDIREEDLKRIKERL EEIKKRSKRIKEESDEIDKKTK 서열번호 278
DHD162	이종이량체	a	SERELQRELNKIVRRILEIHREVSELHQRAVKLIRENDNSEELEEISRRIE ELSKELEKLVREHDEIVKTIE 서열번호 279
DHD162	이종이량체	b	SEREKLDRNDEELKEINKRVEEIKERSDRITEAIEKNERSEEEIRRLSREQ NEALQRLLELHKKLVKLHRELLEDTR 서열번호 280
DHD163	이종이량체	a	DKEDVIRVHDEQHKLIEEQLELTRRIAELVREIAKNTASEEEIKEMLKEIK RLDDRSREIQDRLQKLLEEIRRKTK 서열번호 281
DHD163	이종이량체	b	TEEEIVELNKDIQRKSKEHIDLQNELVKKIERAIRENNITEELLEELERLL RESEKIVEEIRRITDKIRKDAK 서열번호 282
DHD164	이종이량체	a	SEKEILERLLRLSKEQNEISEEIHRLTERLVELKRRKDDDERLKRILDRQK RLVERAREISKEYEDLLRKLE 서열번호 283
DHD164	이종이량체	b	SMEELLRKNARLSRKQLKIIDEHLELSTKLTRGEAGDETLEEIERRSREML EEQRRVDEESKRIREKLK 서열번호 284
DHD165	이종이량체	a	SEEEIRDIVEKLLRTHEEVLKEIKKLLDDSERVRRRELDKKDLDRIQKEQR DIQEENKEKAKRFDELVKELKKAAK 서열번호 285
DHD165	이종이량체	b	SEEEHRRTMEKVEKEVRDIKRRSEEVKKKVKANTLSEEDLVRLLERLVEDH KRLQDLSQEIIERDEKATK 서열번호 286

[0141]

DHD166	이종이량체	a	DEDELAKEIEDVQRRNKESQEEHDKSVKKLEAAERGEIDEDSLLRVLEEDI KVLEKDIEVLERSIEVIEKAE 서열번호 287
DHD166	이종이량체	b	SEKELIRRLLEQQRQHLRLSERLIELSRRLVEVVRKGKDNRDLLRELKKLS EEHKKHSKDDHEKVREIREREK 서열번호 288
DHS 17	이종이량체	a	DRKDLLKRNIKLLDRHLKILDTILKLLEKLSELLKKSSSEEVVKEYKKILD EIRKLLEESKEIHKESKEILERES 서열번호 289
DHD17	이종이량체	b	DEEKLIERSKRLQEESEQLLEKFEQILRELTELLEKPDSEELARKIKKLHD ELRKIIKRNQELIREHEEILRKRD 서열번호 290

[0142] 일부 양태에서, 단량체 A 폴리펩타이드 및 단량체 B 폴리펩타이드 쌍의 비(非) 제한적 예가 도 16에 도시되어 있다.

[0143] 일부 양태에서, 단량체 A 폴리펩타이드 또는 단량체 B 폴리펩타이드에 유용한 서열번호 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 아미노산 서열은 서열의 N 말단에서 GlySer에 연결되지 않거나 N-말단에서 GlySer를 포함하지 않는다. 일부 양태에서, 단

량체 A 폴리펩타이드 및/또는 단량체 B 폴리펩타이드는 아미노산 서열의 N 말단 또는 C 말단에서 적어도 1개의 아미노산, 적어도 2개의 아미노산, 적어도 3개의 아미노산, 적어도 4개의 아미노산, 적어도 5개의 아미노산, 적어도 6개의 아미노산, 적어도 7개의 아미노산, 적어도 8개의 아미노산, 적어도 9개의 아미노산, 또는 적어도 10개의 아미노산을 포함한다. 일부 양태에서, 추가 아미노산은 N 말단에서 GlySer가 아니다.

[0144] 일부 양태에서, 본 개시내용의 단백질은 단량체 A 폴리펩타이드 및 단량체 B 폴리펩타이드를 포함하는 이종이량체를 포함하고, 여기서 단량체 A 폴리펩타이드는 서열번호 331, 5, 7, 13, 15, 25, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 45, 47, 53, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 337, 339, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 341, 103, 343, 107, 109, 111, 113, 459, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 또는 421에 기재된 바와 같이 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며 단량체 B 폴리펩타이드는 각각 서열번호 2, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 418, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, 406, 408, 410, 412, 414, 416, 420, 422, 424, 426, 428, 126, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458, 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 174, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 492, 또는 494에 기재된 바와 같이 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0145] 일부 양태에서, 본 개시내용의 단백질은 단량체 A 폴리펩타이드 및 단량체 B 폴리펩타이드를 포함하는 이종이량체를 포함하고, 여기서 단량체 A 폴리펩타이드는 서열번호 331, 5, 7, 13, 15, 25, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 45, 47, 53, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 337, 339, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 341, 103, 343, 107, 109, 111, 113, 459, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 또는 421의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 단량체 A 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 각각 서열번호 2, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 418, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, 406, 408, 410, 412, 414, 416, 420, 422, 424, 426, 428, 126, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458, 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 174, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 492, 또는 494의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 단량체 B 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 N 말단에서 GlySer를 포함하지 않으며, 단량체 B 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 N 말단에서 GlySer를 포함하지 않는다.

[0146] 일부 양태에서, 본 개시내용의 단백질은 단량체 A 폴리펩타이드 및 단량체 B 폴리펩타이드를 포함하는 이종이량체를 포함하고, 여기서 단량체 A 폴리펩타이드는 서열번호 331, 5, 7, 13, 15, 25, 29, 31, 33, 35, 37, 39, 41, 45, 47, 53, 55, 57, 59, 61, 65, 67, 69, 71, 73, 75, 77, 79, 337, 339, 85, 87, 89, 91, 93, 95, 97, 99, 341, 103, 343, 107, 109, 111, 113, 459, 345, 347, 349, 351, 353, 355, 357, 359, 361, 363, 365, 367, 369, 371, 373, 375, 377, 379, 381, 383, 385, 387, 389, 391, 393, 395, 397, 399, 401, 403, 405, 407, 409, 411, 413, 415, 417, 419, 또는 421에 기재된 바와 같이 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 이루어지며 단량체 B 폴리펩타이드는 각각 서열번호 2, 332, 334, 336, 338, 340, 342, 344, 346, 348, 418, 350, 352, 354, 356, 358, 360, 362, 364, 366, 368, 370, 372, 374, 376, 378, 380, 382, 384, 386, 388, 390, 392, 394, 396, 398, 400, 402, 404, 406, 408, 410, 412, 414, 416, 420, 422, 424, 426, 428, 126, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458, 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 174, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 492, 또는 494에 기재된 바와 같이 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 이루어진다.

[0147] 임의의 상기 실시형태의 일 실시형태에서, 참조 아미노산 서열로부터의 아미노산 변화는 보존적 아미노산 치환이다. 본원에 사용된 "보존적 아미노산 치환"은 폴리펩타이드 기능 또는 기타 특성을 변경하거나 실질적으로 변

경하지 않는 아미노산 치환을 의미한다. 주어진 아미노산은 유사한 물리 화학적 특성을 갖는 잔기, 예컨대, 하나의 지방족 잔기를 다른 것으로 대체하거나 (예를 들어, Ile, Val, Leu 또는 Ala를 서로 대신하여), 또는 하나의 극성 잔기를 다른 것으로 대체할 수 있다 (예를 들어, Lys와 Arg 사이; Glu와 Asp; 또는 Gln과 Asn). 다른 이러한 보존적 치환, 예를 들어, 유사한 소수성 특성을 갖는 전체 영역의 치환은 주지되어 있다. 보존적 아미노산 치환을 포함하는 폴리펩타이드는 네이티브 또는 참조 폴리펩타이드의 원하는 활성, 예를 들어 항원-결합 활성 및 특이성이 유지됨을 확인하기 위해 본원에 기재된 검정법 중 임의의 하나에서 시험될 수 있다.

[0148] 아미노산은 이의 측쇄의 특성에서의 유사성에 따라 그룹화될 수 있다(문헌[A. L. Lehninger, in Biochemistry, second ed., pp. 73-75, Worth Publishers, New York (1975)]): (1) 비-극성: Ala (A), Val (V), Leu (L), Ile (I), Pro (P), Phe (F), Trp (W), Met (M); (2) 비하전된 극성: Gly (G), Ser (S), Thr (T), Cys (C), Tyr (Y), Asn (N), Gln (Q); (3) 산성: Asp (D), Glu (E); (4) 염기성: Lys (K), Arg (R), His (H). 대안적으로, 천연 발생 잔기는 공통의 측쇄 특성에 기초하여 그룹으로 분류될 수 있다: (1) 소수성: 노르류신, Met, Ala, Val, Leu, Ile; (2) 중성 친수성: Cys, Ser, Thr, Asn, Gln; (3) 산성: Asp, Glu; (4) 염기성: His, Lys, Arg; (5) 사슬 배향에 영향을 주는 잔기: Gly, Pro; (6) 방향족: Trp, Tyr, Phe. 비-보존적 치환은 이들 클래스 중 하나의 구성원을 또 다른 클래스로 교환하는 것을 수반할 것이다. 특정 보존적 치환은 예를 들어, Ala으로부터 Gly으로 또는 Ser으로; Arg으로부터 Lys으로; Asn으로부터 Gln으로 또는 His으로; Asp으로부터 Glu으로; Cys으로부터 Ser으로; Gln으로부터 Asn으로; Glu으로부터 Asp으로; Gly으로부터 Ala으로 또는 Pro으로; His으로부터 Asn으로 또는 Gln으로; Ile으로부터 Leu으로 또는 Val으로; Leu으로부터 Ile으로 또는 Val으로; Lys으로부터 Arg으로, Gln으로 또는 Glu으로; Met으로부터 Leu으로, Tyr으로 또는 Ile으로; Phe으로부터 Met으로, Leu으로 또는 Tyr으로; Ser으로부터 Thr으로; Thr으로부터 Ser으로; Trp으로부터 Tyr으로; Tyr으로부터 Trp으로; 및/또는 Phe으로부터 Val으로, Ile으로 또는 Leu으로의 치환을 포함한다.

[0149] 임의의 상기 실시형태의 다른 실시형태에서, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 정의된 계면 위치에서 아미노산 잔기는 참조 아미노산 서열에 비해 불변이다. 하기 표 2는 이종이량체에서 계면에 존재하는 각 A 및 B 단량체 내의 잔기 번호를 제공한다. 계면 잔기의 위치는 A-B 결합 파트너에 대해 동일하다. 표 2는 이종이량체 디자인 명칭으로 구성되어 있다(표 1A 및 표 1B의 왼쪽 열 참조). 표 1A 및 표 1B에서 각 폴리펩타이드에 대한 계면 잔기의 위치를 정의할 목적으로, 만약 존재하는 경우 아미노 말단에서 "GS"잔기는 포함되지 않는다는 점에 유의한다.

표 2. 두 개 사슬 'a' 및 'b'에서 위치 번호 별 계면 잔기

DHD_1
[5, 6, 8, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 22, 23, 31, 34, 35, 38, 41, 42, 45, 48, 52, 55, 59, 63, 66, 70, 73, 74, 77, 80, 81, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 106]

DHD_2
[5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 36, 37, 38, 41, 44, 45, 48, 51, 55, 58, 62, 65, 69, 72, 73, 76, 81, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 106, 109, 110, 112, 114, 117, 120, 123, 124, 127, 128, 131, 134, 135, 137, 138, 141, 144, 145, 148, 149, 152]

DHD_3
[6, 7, 10, 11, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 25, 28, 33, 36, 40, 43, 44, 47, 50, 51, 54, 62, 63, 66, 69, 73, 76, 77, 80, 81, 84, 89, 92, 93, 96, 99, 100, 103, 106, 107, 110, 112]

DHD_4
[1, 8, 11, 12, 15, 19, 22, 26, 29, 30, 33, 38, 39, 42, 45, 46, 49, 50, 53, 56, 57, 60, 63, 64, 67, 68, 71, 75, 76, 80, 83, 87, 90, 94, 98, 101, 105, 108, 113, 114, 117, 121, 124, 125, 128, 132, 135, 139, 142, 143, 146, 150]

DHD_5
[4, 8, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 30, 34, 38, 39, 44, 48, 51, 55, 58, 62, 66, 69, 73, 76, 80, 84, 87, 88, 92, 95, 96, 98, 99, 102, 105, 106, 110, 114, 115, 117, 120, 124, 127, 131, 135, 138, 142, 145, 149, 152]

DHD_6
[1, 5, 8, 9, 11, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 27, 30, 33, 35, 37, 42, 46, 49, 53, 56, 60, 64, 67, 71, 74, 77, 81, 84, 87, 88, 91, 92, 95, 99, 102, 105, 106, 109, 110, 111, 112, 113, 118, 122, 125, 129, 132, 133, 136, 140, 143, 147, 150]

DHD_7
[3, 6, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 44, 47, 48, 51, 55, 58, 61, 62, 65, 69, 72, 75, 76, 79, 82, 86, 89, 90, 93, 96, 100, 103, 107, 110, 115, 120, 124, 127, 130, 131, 134, 138, 141, 145, 148, 151, 152]

DHD_8
[6, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 28, 31, 34, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 75, 76, 82, 83, 86, 89, 93, 96, 100, 103, 107, 110, 123, 126, 130, 133, 134, 137, 140, 144, 147, 150, 151, 152]

DHD_9
[12, 16, 19, 23, 26, 30, 33, 38, 39, 42, 46, 49, 52, 53, 56, 59, 60, 63, 67, 69, 88, 92, 95, 99, 102, 106, 109, 115, 122, 125, 129, 132, 136, 139, 143, 145]

DHD_16
[6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 34, 43, 46, 50, 53, 57, 60, 64, 67, 71, 72, 5, 8, 12, 15, 19, 22, 23, 26, 29, 33, 41, 50, 57, 60, 64, 67, 68, 71, 74, 78]

DHD_18
[3, 6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 31, 34, 38, 43, 46, 50, 53, 57, 60, 64, 67, 68, 71, 75, 78, 81, 85, 88, 91, 95, 98, 102, 105, 106, 109, 118, 121, 125, 128, 132, 135, 136, 139, 142, 146, 149, 150]

DHD_19
[3, 6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 38, 43, 46, 50, 53, 57, 60, 61, 64, 67, 71, 75, 81, 88, 91, 95, 98, 99, 102, 105, 109, 118, 121, 125, 128, 129, 132, 135, 139, 142, 146, 149, 150]

[0150]

DHD_22
[1, 2, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 27, 30, 31, 33, 34, 38, 41, 44, 47, 48, 51, 55, 58, 62, 65, 69, 72, 80, 81, 84, 87, 91, 94, 97, 98, 101, 102, 105, 108, 118, 122, 125, 126, 129, 132, 136, 139, 143, 146, 147, 148]

DHD_23
[1, 5, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 34, 40, 43, 47, 51, 54, 57, 58, 61, 64, 65, 68, 72, 75, 76, 79, 82, 83, 86, 89, 90, 93, 96, 97, 100, 104, 109, 110, 113, 116, 120, 123, 126, 127, 130, 134, 138]

DHD_24
[1, 5, 9, 12, 16, 19, 22, 26, 29, 30, 33, 40, 41, 42, 45, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 59, 62, 63, 66, 69, 70, 73, 77, 80, 83, 84, 87, 91, 94, 98, 101, 105, 108, 109, 113, 118, 121, 125, 128, 129, 132, 136, 139, 142, 143, 147]

DHD_26
[5, 8, 9, 12, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 37, 40, 44, 45, 48, 51, 52, 55, 58, 59, 62, 65, 66, 69, 73, 77, 80, 84, 87, 91, 94, 95, 98, 101, 105, 109, 112, 114, 115, 118, 119, 122, 125, 126, 129, 132, 136, 139, 143]

DHD_28
[2, 5, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 26, 27, 30, 31, 33, 34, 46, 47, 50, 53, 54, 57, 60, 61, 64, 67, 68, 71, 75, 78, 82, 85, 86, 89, 92, 93, 96, 99, 100, 103, 106, 110, 114, 115, 118, 121, 125, 128, 132, 135, 139, 142, 146, 147]

DHD_29
[2, 5, 6, 8, 9, 10, 12, 13, 16, 19, 20, 22, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 39, 42, 45, 46, 49, 53, 56, 60, 63, 66, 67, 70, 71, 74, 77, 78, 81, 84, 85, 88, 91, 92, 95, 98, 99, 102, 106, 112, 115, 116, 119, 120, 122, 123, 126, 129, 130, 133, 137, 140, 141, 144, 145]

DHD_31
[2, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 30, 31, 33, 34, 37, 38, 39, 43, 46, 50, 54, 57, 60, 61, 64, 65, 68, 71, 75, 78, 81, 82, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 106, 109, 110, 119, 123, 126, 130, 133, 134, 137, 140, 141, 144, 147, 148, 151, 152]

DHD_32
[5, 6, 9, 12, 16, 19, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 37, 44, 48, 49, 52, 55, 56, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 69, 70, 73, 76, 77, 79, 80, 82, 83, 86, 87, 90, 93, 94, 97, 100, 101, 104, 107, 108, 111, 114, 115, 118, 123, 124, 127, 130, 133, 134, 137, 138, 140, 141, 144, 145, 147, 148, 151, 152]

DHD_38
[42, 43, 46, 49, 50, 52, 53, 56, 57, 60, 63, 64, 67, 70, 71, 74, 77, 79, 80, 84, 87, 88, 91, 94, 95, 98, 101, 102, 105, 109, 116, 117, 120, 123, 124, 127, 131, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 149, 153, 158, 161, 162, 165, 168, 169, 172, 175, 176, 179, 182, 183, 185, 186, 187, 189]

DHD_39
[2, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 29, 30, 34, 40, 43, 46, 47, 50, 51, 54, 57, 58, 60, 61, 64, 110, 114, 117, 121, 124, 128, 131, 132, 135, 138, 145, 149, 152, 156, 159, 160, 163, 164, 166, 167, 170, 173, 174, 176, 177, 178]

DHD_40
[5, 9, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 26, 29, 30, 33, 43, 46, 49, 50, 53, 56, 57, 59, 60, 63, 64, 67, 71, 108, 112, 116, 119, 123, 127, 130, 133, 134, 137, 138, 148, 151, 154, 158, 161, 165, 168, 169, 172, 175]

DHD_43
[3, 4, 7, 11, 14, 18, 22, 25, 29, 34, 35, 39, 43, 46, 47, 50, 51, 54, 57, 58, 61, 62, 65, 71, 72, 75, 76, 79, 82, 83, 86, 87, 90, 93, 94, 97, 98, 100, 101, 104, 111, 114, 115, 117, 118, 122, 125, 126, 129, 133, 136, 137, 140, 144]

[0151]

DHD_60
[6, 7, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 35, 51, 54, 55, 58, 61, 62, 65, 68, 72, 75, 76, 77, 83, 87, 90, 91, 93, 94, 97, 100, 101, 104, 105, 108, 111, 115, 116, 121, 122, 124, 125, 128, 131, 132, 135, 136, 138, 139, 142, 143, 149]

DHD_63
[6, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 30, 31, 34, 41, 44, 45, 48, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 62, 65, 66, 68, 69, 70, 72, 73, 74, 80, 83, 84, 87, 90, 93, 94, 97, 104, 105, 118, 122, 125, 126, 129, 132, 136, 139, 140, 143, 146, 150]

DHD_65
[2, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 37, 43, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 72, 75, 82, 85, 86, 89, 92, 93, 96, 99, 100, 103, 106, 107, 110, 118, 120, 121, 123, 127, 128, 131, 134, 135, 138, 139, 141, 142, 145, 148]

DHD_66
[6, 10, 13, 16, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 42, 43, 46, 49, 50, 53, 54, 56, 57, 60, 63, 64, 67, 68, 71, 78, 81, 82, 85, 88, 89, 92, 95, 99, 102, 103, 107, 112, 113, 115, 116, 119, 123, 126, 127, 130, 133, 137, 140, 141]

DHD_67
[6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 21, 23, 24, 27, 28, 30, 31, 34, 36, 42, 46, 49, 52, 53, 56, 60, 63, 67, 70, 74, 77, 80, 81, 84, 87, 88, 91, 94, 95, 98, 101, 102, 105, 110, 114, 123, 130, 131, 133, 134, 140, 144, 147, 151]

DHD_69
[2, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 35, 44, 47, 51, 54, 58, 61, 65, 68, 72, 75, 76, 78, 82, 85, 86, 89, 92, 96, 99, 100, 102, 103, 106, 107, 111, 117, 118, 120, 121, 124, 127, 128, 131, 134, 135, 138, 139, 141, 142, 146]

DHD_70
[6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 26, 27, 30, 31, 34, 37, 38, 41, 43, 44, 47, 50, 51, 54, 57, 58, 61, 64, 65, 68, 71, 72, 73, 74, 78, 81, 82, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 106, 107, 109, 110, 111, 119, 120, 123, 124, 127, 130, 131, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148]

DHD_71
[9, 16, 19, 23, 30, 34, 40, 43, 44, 46, 47, 50, 51, 54, 57, 58, 61, 64, 65, 69, 72, 75, 78, 79, 82, 85, 86, 89, 92, 93, 96, 97, 99, 100, 103, 106, 111, 115, 118, 119, 121, 122, 125, 128, 129, 132, 136, 139, 140]

DHD_72
[1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 16, 19, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 40, 43, 46, 47, 50, 54, 57, 63, 64, 67, 68, 75, 78, 79, 82, 85, 86, 89, 92, 93, 96, 99, 102, 103, 106, 108, 112, 115, 116, 119, 120, 123, 126, 130, 133, 137, 140, 143]

DHD_73
[2, 6, 9, 10, 12, 16, 17, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 36, 37, 40, 43, 44, 47, 51, 54, 57, 58, 61, 65, 69, 79, 82, 86, 89, 92, 93, 96, 99, 100, 103, 104, 107, 117, 120, 124, 127, 131, 134, 137, 138, 141, 142, 145, 148, 149]

DHD_88
[2, 3, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 37, 48, 51, 52, 55, 56, 58, 59, 62, 63, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 76, 79, 80, 81, 83, 87, 90, 91, 94, 97, 98, 101, 104, 105, 108, 111, 112, 115, 116, 121, 125, 128, 132, 135, 136, 139, 140, 142, 143, 146, 149, 150, 153, 154]

[0152]

DHD_89
[1, 2, 5, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 34, 36, 37, 38, 48, 51, 55, 58, 62, 65, 69, 72, 79, 82, 83, 86, 87, 89, 90, 93, 94, 97, 100, 101, 103, 104, 107, 108, 109, 110, 111, 114, 117, 118, 121, 124, 128, 131, 135, 138, 139, 142, 145, 146]

DHD_90
[1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 29, 30, 33, 34, 37, 39, 43, 46, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 75, 77, 78, 81, 82, 85, 88, 89, 91, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 106, 109, 110, 113, 116, 119, 122, 125, 126, 129, 132, 133, 136, 139, 140, 143, 146, 147, 150, 151]

DHD_91
[2, 5, 9, 12, 16, 17, 19, 23, 26, 27, 30, 33, 39, 40, 43, 46, 50, 53, 57, 60, 64, 67, 70, 74, 77, 78, 81, 84, 85, 88, 91, 92, 95, 96, 98, 99, 101, 109, 112, 116, 119, 123, 126, 130, 133, 137, 138]

DHD_92
[5, 6, 8, 9, 12, 13, 15, 16, 19, 20, 22, 23, 26, 27, 29, 30, 33, 36, 37, 38, 42, 46, 49, 50, 53, 56, 57, 59, 60, 63, 67, 70, 71, 74, 77, 80, 81, 84, 87, 88, 91, 94, 95, 98, 101, 102, 105, 109, 110, 114, 118, 121, 125, 128, 129, 132, 135, 136, 139, 142, 143]

DHD_93
[2, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 34, 35, 37, 40, 44, 47, 51, 54, 58, 61, 65, 76, 79, 83, 86, 87, 90, 93, 94, 97, 100, 104, 107, 109, 113, 116, 117, 120, 123, 124, 127, 130, 131, 134, 137, 138, 141, 144, 145]

DHD_94
[1, 5, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 37, 45, 48, 51, 52, 55, 59, 62, 66, 69, 73, 75, 76, 84, 87, 88, 91, 94, 98, 101, 102, 105, 108, 109, 111, 112, 115, 117, 118, 122, 126, 129, 130, 133, 136, 140, 143, 147, 150, 151, 154]

DHD_95
[2, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 26, 27, 30, 34, 37, 39, 41, 42, 45, 48, 49, 52, 55, 56, 59, 62, 63, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 81, 85, 88, 91, 92, 95, 96, 98, 99, 102, 105, 106, 109, 110, 113, 114, 120, 123, 124, 127, 130, 131, 134, 137, 138, 141, 145, 148, 151]

DHD_96
[1, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 42, 45, 46, 49, 52, 53, 56, 59, 60, 63, 66, 67, 70, 74, 75, 77, 81, 84, 88, 91, 95, 98, 102, 105, 114, 118, 119, 122, 123, 126, 129, 130, 132, 133, 136, 137, 139, 140, 143, 144, 146, 147, 150]

DHD_97
[1, 2, 5, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 20, 22, 23, 26, 27, 29, 30, 32, 33, 37, 39, 41, 44, 47, 51, 54, 58, 61, 65, 68, 71, 72, 79, 82, 83, 86, 89, 90, 93, 96, 97, 100, 103, 104, 107, 110, 115, 116, 119, 120, 121, 123, 126, 127, 130, 133, 134, 136, 137, 140, 141, 144, 147]

DHD_98
[6, 7, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 35, 38, 43, 44, 50, 51, 53, 54, 57, 60, 61, 64, 67, 68, 71, 72, 74, 75, 78, 82, 85, 86, 89, 92, 93, 96, 99, 100, 103, 106, 110, 119, 123, 127, 130, 133, 134, 137, 141, 144, 148, 151, 152]

DHD_99
[2, 5, 6, 9, 12, 16, 19, 20, 23, 26, 30, 33, 34, 46, 50, 53, 57, 60, 64, 67, 70, 71, 74, 78, 82, 85, 89, 92, 96, 99, 103, 106, 110, 113, 123, 126, 130, 133, 137, 140, 141, 144, 147, 148, 151, 154, 155]

[0153]

DHD_100
[1, 5, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 38, 41, 42, 45, 49, 52, 55, 56, 59, 63, 66, 70, 73, 74, 77, 80, 81, 84, 87, 88, 91, 94, 95, 98, 101, 102, 104, 105, 106, 108, 109, 112, 115, 119, 122, 123, 126, 129, 130, 133, 136, 137]

DHD_101
[5, 6, 9, 12, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 39, 43, 46, 47, 50, 53, 54, 57, 60, 64, 67, 68, 71, 74, 75, 78, 79, 81, 84, 85, 88, 92, 95, 99, 102, 106, 109, 119, 120, 123, 126, 130, 133, 134, 137, 138, 140, 144, 147, 151]

DHD_102
[6, 9, 13, 16, 20, 22, 23, 27, 30, 34, 38, 44, 47, 51, 54, 55, 57, 58, 61, 65, 68, 69, 72, 75, 80, 83, 86, 90, 93, 97, 100, 104, 107, 108, 112, 113, 117, 121, 124, 128, 131, 132, 135, 138, 142, 145]

DHD_103
[1, 2, 5, 6, 8, 9, 13, 16, 17, 19, 20, 23, 27, 30, 34, 39, 43, 46, 47, 50, 53, 54, 57, 61, 64, 68, 70, 71, 79, 80, 82, 86, 89, 93, 94, 96, 100, 103, 106, 112, 116, 119, 123, 126, 130, 133, 134, 137, 140]

DHD_104
[6, 9, 10, 13, 16, 17, 19, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 45, 48, 52, 55, 59, 62, 66, 69, 80, 83, 84, 87, 90, 94, 97, 98, 101, 104, 113, 114, 117, 120, 124, 127, 131, 134, 138, 141, 144, 145]

DHD_105
[9, 12, 16, 19, 23, 26, 30, 33, 37, 41, 43, 44, 47, 50, 51, 54, 57, 58, 61, 64, 65, 68, 71, 72, 79, 82, 83, 86, 89, 90, 93, 97, 100, 101, 103, 104, 107, 118, 121, 122, 125, 128, 129, 132, 135, 136, 139, 142, 143, 146, 147]

DHD_106
[2, 3, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 34, 43, 46, 50, 53, 57, 60, 64, 67, 71, 74, 78, 81, 85, 88, 92, 93, 95, 99, 102, 103, 106, 109, 110, 113, 120, 121, 123, 127, 128, 130, 134, 135, 137, 141, 144, 148, 151, 155]

DHD_107
[2, 6, 9, 10, 13, 16, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 40, 43, 46, 50, 53, 56, 57, 60, 63, 64, 67, 71, 73, 75, 81, 84, 85, 88, 91, 92, 95, 98, 99, 102, 106, 109, 114, 115, 116, 119, 122, 123, 125, 126, 129, 130, 133, 136, 137, 140, 143, 144, 146]

DHD_108
[2, 6, 7, 10, 17, 20, 21, 24, 25, 28, 35, 42, 43, 46, 50, 53, 57, 60, 61, 64, 68, 71, 75, 82, 86, 89, 93, 97, 100, 104, 111, 115, 116, 123, 124, 127, 128, 130, 131, 134, 135, 138, 141, 142, 145, 146, 149, 152, 153, 156]

DHD_109
[6, 7, 10, 14, 17, 21, 25, 28, 32, 35, 41, 42, 44, 45, 48, 49, 52, 55, 56, 59, 60, 62, 63, 66, 70, 77, 81, 84, 85, 88, 92, 95, 99, 102, 106, 109, 111, 116, 117, 120, 123, 124, 127, 130, 131, 134, 135, 138, 141, 142]

DHD_110
[5, 6, 9, 13, 17, 20, 24, 27, 31, 35, 38, 48, 49, 52, 53, 56, 59, 60, 63, 66, 67, 70, 74, 77, 78, 81, 84, 85, 88, 91, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 106, 109, 110, 113, 114, 117, 128, 129, 132, 136, 139, 143, 147, 150, 154, 157, 161]

DHD_111
[5, 6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 28, 31, 34, 35, 47, 51, 54, 58, 62, 65, 69, 72, 76, 80, 84, 87, 90, 91, 94, 95, 98, 101, 102, 105, 109, 112, 113, 116, 122, 125, 129, 132, 136, 140, 143, 147, 154, 158]

[0154]

DHD_112
[6, 13, 16, 17, 20, 24, 27, 31, 35, 38, 48, 51, 52, 55, 58, 59, 62, 63, 66, 69, 70, 73, 76, 77, 80, 81, 88, 91, 92, 95, 99, 102, 106, 109, 113, 120, 121, 123, 124, 126, 127, 130, 133, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148, 151, 152, 155, 156]

DHD_113
[6, 9, 13, 14, 16, 20, 23, 27, 30, 31, 34, 39, 43, 44, 47, 48, 51, 54, 55, 58, 61, 62, 65, 66, 68, 69, 72, 73, 76, 80, 83, 84, 87, 90, 91, 94, 97, 98, 101, 102, 105, 108, 109, 112, 117, 122, 125, 129, 133, 136, 140, 143, 147, 151]

DHD_114
[5, 6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 35, 38, 39, 41, 44, 47, 51, 55, 58, 62, 65, 69, 72, 76, 81, 84, 87, 88, 91, 95, 98, 99, 102, 105, 106, 108, 109, 113, 117, 122, 126, 129, 130, 133, 137, 140, 144, 147, 151, 155]

DHD_115
[5, 6, 9, 12, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 37, 43, 47, 50, 54, 57, 58, 61, 65, 68, 69, 72, 74, 75, 76, 78, 79, 82, 85, 86, 89, 90, 93, 96, 97, 100, 103, 104, 107, 108, 121, 125, 128, 132, 135, 139, 143, 146, 150, 153]

DHD_116
[3, 6, 7, 10, 14, 17, 21, 24, 25, 28, 32, 35, 36, 48, 49, 52, 56, 59, 60, 63, 66, 67, 70, 71, 74, 77, 78, 81, 87, 88, 91, 95, 98, 99, 102, 103, 105, 106, 109, 110, 113, 116, 129, 133, 136, 140, 144, 147, 151, 154, 158, 161, 162]

DHD_117
[6, 10, 13, 17, 20, 21, 24, 27, 28, 31, 35, 38, 40, 44, 47, 48, 51, 55, 58, 59, 62, 65, 66, 69, 72, 73, 76, 77, 79, 83, 84, 87, 90, 91, 94, 98, 101, 102, 105, 108, 109, 112, 116, 125, 126, 129, 133, 136, 140, 141, 143, 144, 147, 151, 154, 155]

DHD_118
[6, 10, 13, 14, 17, 20, 24, 28, 31, 35, 38, 49, 52, 53, 56, 59, 60, 63, 66, 67, 70, 74, 77, 81, 82, 85, 88, 92, 95, 99, 102, 106, 109, 110, 113, 116, 118, 119, 123, 127, 130, 131, 134, 137, 138, 141, 145, 148, 149, 152, 153]

DHD_119
[2, 6, 10, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 25, 28, 31, 32, 35, 40, 41, 45, 46, 49, 52, 56, 60, 63, 67, 71, 74, 75, 78, 82, 84, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 103, 106, 107, 110, 113, 114, 117, 120, 122, 127, 131, 134, 138, 141, 142, 145, 148, 149, 152, 156]

DHD_120
[7, 10, 13, 14, 17, 21, 25, 28, 31, 32, 35, 41, 44, 45, 48, 49, 51, 52, 55, 56, 59, 62, 63, 66, 69, 70, 73, 74, 79, 83, 84, 87, 91, 94, 95, 98, 101, 102, 105, 109, 112, 113, 122, 126, 129, 133, 136, 137, 140, 144, 147, 148, 151]

DHD_121
[5, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 37, 43, 46, 47, 50, 53, 54, 57, 60, 61, 64, 67, 68, 71, 74, 75, 82, 85, 86, 89, 92, 93, 96, 99, 100, 103, 106, 107, 110, 113, 115, 120, 123, 127, 130, 134, 137, 141, 144, 148]

DHD_122
[6, 10, 13, 14, 17, 21, 24, 25, 28, 31, 32, 35, 41, 44, 45, 48, 51, 52, 55, 59, 62, 63, 66, 69, 70, 73, 74, 75, 81, 82, 85, 88, 92, 95, 96, 99, 100, 102, 103, 106, 107, 110, 113, 123, 127, 131, 134, 138, 141, 145, 152, 156, 157]

DHD_123
[1, 3, 6, 10, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 28, 31, 32, 35, 38, 39, 40, 42, 44, 48, 51, 52, 55, 59, 62, 66, 69, 70, 73, 74, 80, 83, 84, 87, 91, 94, 95, 98, 102, 105, 109, 110, 115, 118, 119, 122, 123, 126, 129, 130, 133, 134, 136, 137, 140, 144, 145, 147, 148]

[0155]

DHD_124
[6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 24, 27, 28, 31, 34, 35, 38, 43, 44, 47, 50, 51, 54, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 72, 79, 83, 86, 87, 90, 91, 94, 97, 98, 101, 104, 105, 108, 112, 121, 125, 128, 129, 132, 136, 139, 143, 146, 147, 150, 154, 155]

DHD_125
[2, 6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 24, 27, 28, 31, 35, 38, 43, 46, 47, 50, 54, 57, 58, 61, 65, 68, 69, 72, 73, 75, 79, 82, 83, 86, 90, 93, 97, 100, 101, 104, 107, 108, 111, 121, 122, 125, 129, 132, 133, 136, 139, 140, 143, 147, 150]

DHD_126
[1, 2, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 20, 23, 24, 27, 28, 30, 31, 34, 43, 47, 50, 51, 54, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 72, 83, 86, 87, 90, 94, 97, 98, 101, 105, 108, 109, 112, 115, 121, 122, 125, 128, 132, 136, 139, 140, 143, 146, 147, 150, 151]

DHD_127
[3, 6, 9, 10, 13, 14, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 31, 34, 39, 44, 47, 51, 54, 58, 61, 65, 68, 72, 79, 83, 86, 90, 93, 96, 97, 100, 103, 104, 107, 111, 114, 117, 121, 124, 128, 131, 135, 139, 142, 145, 146]

DHD_128
[6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 32, 40, 44, 47, 51, 54, 58, 61, 65, 68, 72, 79, 83, 86, 87, 90, 93, 97, 100, 104, 118, 121, 125, 128, 132, 135, 139, 142, 146]

DHD_129
[2, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 30, 34, 42, 46, 49, 53, 56, 60, 63, 64, 67, 70, 74, 80, 81, 84, 88, 91, 94, 95, 98, 101, 102, 105, 109, 112, 122, 125, 126, 129, 132, 133, 135, 136, 139, 143, 146, 147, 150, 153]

DHD_130
[3, 6, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 37, 41, 44, 45, 48, 51, 52, 55, 58, 59, 62, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 79, 83, 86, 90, 93, 97, 100, 104, 107, 111, 116, 121, 122, 125, 128, 129, 132, 135, 136, 139, 142, 143, 146, 149, 150, 153]

DHD_131
[3, 6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 44, 48, 51, 52, 54, 55, 58, 59, 61, 62, 65, 66, 69, 72, 73, 76, 83, 87, 90, 91, 94, 97, 101, 104, 108, 111, 121, 124, 125, 128, 131, 132, 135, 138, 139, 142, 145, 146, 149, 150, 152, 153]

DHD_132
[5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 37, 39, 43, 46, 47, 50, 54, 57, 64, 68, 71, 74, 75, 85, 86, 89, 92, 93, 95, 99, 100, 103, 105, 106, 107, 110, 114, 120, 123, 127, 130, 134, 137, 141, 144, 148]

DHD_133
[6, 10, 13, 17, 20, 21, 24, 27, 31, 34, 39, 44, 45, 48, 51, 52, 55, 58, 59, 62, 65, 66, 69, 72, 73, 76, 83, 87, 90, 94, 97, 101, 104, 108, 111, 112, 121, 122, 125, 126, 129, 132, 136, 139, 143, 146, 149, 150, 153]

DHD_134
[6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 38, 43, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 75, 82, 85, 89, 92, 96, 99, 103, 106, 110, 111, 118, 122, 125, 129, 132, 133, 136, 139, 140, 143, 146]

DHD_135
[2, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 37, 38, 46, 50, 53, 57, 60, 64, 67, 71, 80, 81, 84, 87, 91, 94, 95, 98, 101, 102, 105, 108, 115, 119, 122, 126, 129, 130, 133, 136, 140, 143]

[0156]

DHD_136
[5, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 36, 37, 41, 45, 48, 52, 55, 59, 62, 66, 69, 70, 72, 73, 79, 82, 83, 86, 89, 90, 93, 97, 100, 104, 107, 117, 120, 121, 124, 127, 128, 131, 134, 135, 138, 141, 142]

DHD_137
[2, 6, 9, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 43, 46, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 72, 74, 78, 81, 85, 89, 92, 96, 99, 102, 103, 107, 113, 116, 117, 120, 123, 124, 127, 130, 131, 134, 137, 138, 141]

DHD_138
[6, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 43, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 82, 86, 89, 93, 96, 100, 103, 107, 110, 119, 120, 123, 126, 127, 130, 133, 134, 137, 140, 143, 144, 147, 148, 150, 151]

DHD_139
[2, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 34, 37, 38, 39, 45, 49, 52, 56, 59, 63, 66, 76, 79, 80, 83, 86, 87, 90, 93, 94, 97, 100, 101, 104, 107, 108, 113, 115, 118, 121, 125, 128, 132, 135, 139, 142, 143, 145, 146]

DHD_140
[5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 36, 38, 43, 47, 50, 51, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 78, 81, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 120, 124, 127, 131, 134, 135, 138, 141, 145, 148]

DHD_141
[6, 10, 13, 17, 20, 24, 27, 28, 31, 34, 37, 40, 43, 44, 47, 48, 51, 54, 57, 58, 61, 62, 64, 65, 68, 71, 72, 81, 85, 88, 92, 95, 99, 102, 106, 109, 113, 118, 120, 123, 124, 127, 130, 131, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148, 151, 152]

DHD_142
[1, 2, 5, 6, 9, 12, 13, 15, 16, 19, 20, 23, 24, 26, 27, 30, 33, 40, 44, 47, 51, 54, 58, 61, 68, 69, 72, 75, 78, 79, 82, 85, 86, 89, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 106, 107, 110, 120, 121, 124, 127, 131, 134, 138, 141, 145, 148, 152]

DHD_143
[2, 6, 9, 13, 16, 17, 20, 23, 27, 30, 34, 39, 44, 48, 51, 55, 58, 62, 65, 66, 69, 72, 73, 83, 87, 90, 94, 97, 101, 104, 108, 111, 121, 124, 125, 128, 131, 132, 135, 136, 138, 139, 142, 145, 146, 149, 150, 152, 153]

DHD_144
[1, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 42, 46, 49, 53, 56, 60, 63, 67, 70, 73, 74, 76, 77, 80, 81, 83, 84, 87, 88, 90, 91, 94, 95, 98, 99, 101, 102, 105, 108, 109, 117, 120, 121, 124, 128, 131, 135, 138, 142, 145, 149, 150]

DHD_145
[5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 30, 33, 34, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 75, 78, 85, 86, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 106, 109, 110, 113, 123, 127, 130, 134, 137, 141, 144, 145, 148, 151, 155]

DHD_146
[2, 5, 6, 9, 10, 12, 13, 16, 19, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 40, 43, 46, 50, 53, 54, 57, 60, 61, 64, 67, 71, 78, 81, 82, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 100, 102, 103, 106, 126, 129, 133, 136, 140, 143, 147, 150, 151]

DHD_147
[6, 7, 10, 13, 14, 17, 20, 24, 27, 31, 34, 37, 38, 42, 43, 46, 49, 50, 53, 54, 56, 57, 60, 63, 64, 67, 70, 71, 74, 81, 84, 88, 91, 95, 98, 102, 105, 109, 116, 119, 123, 126, 127, 130, 133, 137, 140, 141, 144, 147, 148]

DHD_149
[1, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 17, 19, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 42, 46, 49, 53, 56, 60, 63, 67, 70, 74, 75, 77, 81, 84, 85, 88, 91, 92, 95, 98, 102, 105, 106, 116, 120, 123, 124, 127, 130, 131, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148]

[0157]

DHD_150
[1, 2, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 42, 46, 49, 50, 53, 56, 60, 63, 67, 70, 74, 75, 77, 81, 88, 91, 95, 98, 102, 105, 108, 116, 120, 123, 124, 127, 130, 131, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148]

DHD_151
[5, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 36, 43, 46, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 74, 78, 81, 82, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 106, 111, 116, 120, 123, 127, 130, 134, 137, 141, 144, 148]

DHD_152
[5, 6, 9, 12, 13, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 36, 40, 43, 46, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 74, 78, 81, 82, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 102, 103, 106, 111, 116, 120, 123, 127, 134, 137, 141, 144, 148]

DHD_153
[6, 10, 13, 14, 17, 20, 21, 24, 27, 31, 34, 44, 45, 48, 51, 52, 58, 59, 62, 65, 66, 69, 73, 74, 76, 80, 83, 84, 87, 90, 91, 94, 97, 101, 104, 105, 107, 115, 118, 122, 125, 126, 129, 132, 136, 139, 143]

DHD_154
[2, 5, 6, 9, 12, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 40, 43, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 72, 74, 78, 81, 85, 88, 92, 95, 99, 102, 106, 109, 115, 116, 119, 122, 123, 126, 129, 133, 136, 137, 140, 143, 144, 147]

DHD_155
[5, 6, 9, 13, 16, 19, 20, 23, 27, 30, 34, 43, 47, 50, 53, 54, 57, 61, 64, 68, 75, 78, 79, 81, 82, 85, 88, 89, 92, 95, 96, 99, 102, 109, 113, 116, 120, 123, 127, 130, 134, 137]

DHD_156
[5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 37, 40, 44, 47, 51, 54, 58, 61, 65, 68, 75, 76, 79, 82, 83, 89, 90, 93, 96, 97, 100, 104, 124, 128, 131, 132, 135, 138, 142, 145, 146]

DHD_157
[5, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 33, 34, 37, 39, 43, 44, 47, 48, 51, 54, 55, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 72, 75, 76, 79, 83, 86, 87, 90, 93, 94, 97, 100, 101, 104, 107, 118, 122, 125, 129, 132, 136, 139, 143, 146, 150]

DHD13_2341
[4, 5, 8, 11, 12, 15, 18, 19, 22, 25, 29, 32, 33, 36, 39, 41, 71, 91, 95, 98, 102, 105, 106, 109, 112, 113, 116, 117, 119, 121, 125, 126, 129, 132, 133, 136, 137, 139, 140, 143, 144, 146, 147, 150, 153, 154]

DHD13_AAAA
[6, 9, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 34, 39, 44, 47, 48, 51, 54, 55, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 72, 75, 82, 85, 89, 92, 96, 99, 100, 103, 106, 107, 109, 110, 111, 115, 123, 124, 127, 128, 130, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148, 149, 151]

DHD13_BAAA
[6, 9, 12, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 34, 37, 38, 39, 44, 47, 51, 54, 55, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 72, 75, 82, 85, 89, 92, 95, 96, 99, 100, 103, 106, 110, 115, 123, 127, 130, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148, 149, 151]

DHD13_XAAA
[6, 9, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 34, 37, 38, 39, 44, 47, 48, 51, 54, 55, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 72, 75, 82, 85, 89, 92, 96, 99, 100, 103, 106, 109, 110, 115, 123, 127, 130, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148, 149, 151]

[0158]

DHD13_XAAX
[6, 9, 12, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 34, 37, 38, 39, 44, 47, 48, 51, 54, 55, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 72, 75, 82, 85, 89, 92, 96, 99, 100, 103, 106, 109, 110, 115, 123, 127, 130, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148, 149, 151]

DHD13_XAXA
[6, 9, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 34, 37, 38, 39, 44, 47, 48, 51, 54, 55, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 72, 75, 82, 85, 89, 92, 96, 99, 100, 103, 106, 109, 110, 115, 123, 127, 130, 134, 137, 138, 141, 144, 145, 148, 149, 151]

DHD15
[5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 37, 39, 40, 44, 47, 48, 51, 52, 55, 58, 59, 62, 65, 69, 72, 78, 82, 83, 86, 89, 90, 93, 96, 97, 100, 103, 104, 107, 110, 111, 114, 116, 117, 121, 125, 128, 129, 132, 135, 136, 139, 142, 143, 146, 149]

DHD17
[6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 38, 42, 43, 46, 50, 53, 57, 60, 64, 67, 71, 75, 81, 84, 88, 91, 95, 98, 102, 105, 106, 109, 118, 121, 125, 128, 132, 135, 136, 139, 142, 146]

DHD20
[3, 6, 9, 10, 13, 16, 17, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 38, 42, 43, 46, 50, 53, 57, 60, 61, 64, 67, 68, 71, 75, 78, 81, 85, 88, 91, 92, 95, 98, 99, 102, 105, 109, 118, 121, 125, 128, 132, 135, 139, 142, 146, 150]

DHD21
[6, 9, 10, 13, 16, 20, 23, 24, 27, 30, 31, 34, 38, 43, 44, 46, 47, 50, 51, 53, 54, 57, 58, 60, 61, 63, 64, 65, 68, 71, 72, 75, 78, 79, 82, 85, 89, 92, 93, 96, 99, 100, 103, 107, 108, 112, 113, 116, 119, 120, 123, 126, 127, 130, 133, 134, 137, 141, 142]

DHD25
[2, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 23, 26, 27, 30, 44, 47, 48, 51, 54, 55, 58, 61, 62, 65, 68, 69, 72, 75, 76, 83, 86, 87, 90, 93, 94, 97, 100, 101, 104, 107, 114, 115, 117, 118, 121, 124, 128, 131, 132, 135, 138, 142, 145]

DHD27
[5, 6, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 37, 41, 42, 45, 49, 52, 56, 59, 63, 66, 70, 73, 74, 77, 81, 84, 88, 91, 95, 98, 102, 105, 108, 115, 116, 119, 122, 123, 126, 129, 130, 133, 136, 137, 140, 141, 143, 144, 147, 148]

DHD30
[5, 6, 8, 9, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 34, 37, 39, 42, 45, 49, 52, 56, 59, 63, 66, 70, 75, 78, 82, 85, 89, 92, 96, 99, 103, 106, 113, 116, 117, 120, 124, 127, 131, 134, 138, 141, 144, 145]

DHD33
[1, 5, 6, 9, 12, 13, 16, 19, 20, 23, 26, 27, 30, 33, 34, 39, 40, 43, 46, 47, 50, 57, 60, 61, 64, 68, 71, 75, 78, 82, 85, 86, 89, 92, 93, 96, 99, 100, 103, 112, 113, 116, 119, 120, 123, 126, 127, 130, 133, 134, 137, 140, 141, 144]

DHD34_XAAAA
[1, 5, 8, 9, 12, 16, 19, 23, 26, 29, 30, 33, 37, 45, 48, 49, 52, 55, 56, 59, 62, 63, 66, 69, 70, 73, 76, 77, 86, 90, 93, 97, 100, 104, 105, 107, 111, 114, 124, 125, 128, 131, 132, 135, 138, 142, 145, 149, 152, 153, 156, 157]

DHD34_XAAXA
[1, 5, 8, 9, 12, 16, 19, 23, 26, 29, 30, 33, 37, 45, 48, 49, 52, 55, 56, 59, 62, 63, 66, 69, 70, 73, 76, 77, 86, 90, 93, 97, 100, 104, 105, 107, 108, 111, 114, 124, 125, 128, 131, 132, 135, 138, 142, 145, 149, 152, 153, 156, 157]

[0159]

DHD34_XAXXA
[1, 5, 8, 9, 12, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 37, 45, 48, 49, 52, 55, 56, 59, 62, 63, 66, 69, 70, 73, 76, 77, 86, 90, 93, 97, 100, 104, 105, 107, 108, 111, 114, 117, 124, 125, 128, 131, 132, 135, 138, 142, 145, 149, 152, 153, 156, 157]

DHD36
[2, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 33, 34, 39, 40, 42, 43, 46, 47, 50, 51, 53, 54, 57, 58, 61, 64, 75, 79, 82, 86, 89, 93, 96, 97, 100, 103, 110, 114, 117, 118, 121, 124, 125, 128, 131, 132, 135, 138, 139, 142, 143]

DHD37_ABXB
[2, 5, 9, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 26, 29, 30, 33, 37, 43, 46, 49, 50, 53, 56, 57, 59, 60, 63, 64, 67, 77, 81, 84, 88, 91, 92, 95, 98, 99, 102, 105, 113, 116, 119, 120, 123, 126, 130, 133, 134, 137, 140, 141, 144]

DHD37_AXBB
[2, 5, 9, 12, 16, 18, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 37, 43, 46, 49, 50, 52, 53, 56, 57, 60, 67, 70, 71, 77, 78, 81, 84, 88, 91, 95, 96, 99, 102, 105, 113, 116, 119, 120, 123, 126, 127, 130, 133, 134, 137, 140, 144]

DHD37_AXXB
[2, 5, 9, 11, 12, 15, 16, 19, 22, 23, 26, 29, 30, 33, 37, 43, 46, 49, 50, 53, 56, 57, 59, 60, 63, 64, 67, 77, 81, 84, 88, 89, 92, 95, 98, 99, 102, 105, 113, 116, 119, 120, 123, 126, 130, 133, 134, 137, 140, 141, 144]

DHD37_BBBB
[5, 9, 12, 16, 19, 22, 23, 26, 30, 33, 42, 43, 46, 50, 53, 56, 57, 60, 63, 64, 66, 67, 74, 77, 78, 81, 84, 85, 88, 92, 95, 98, 99, 102, 105, 108, 111, 113, 116, 119, 123, 126, 130, 133, 137, 140, 141, 144]

DHD37_XBBA
[2, 5, 8, 9, 12, 16, 19, 23, 25, 26, 29, 30, 33, 37, 43, 45, 46, 49, 50, 53, 60, 63, 64, 67, 70, 71, 77, 78, 81, 84, 85, 88, 91, 95, 98, 102, 103, 105, 113, 116, 119, 120, 123, 126, 127, 130, 133, 137, 140, 141, 144]

DHD37_XBXB
[2, 5, 9, 11, 12, 15, 16, 19, 23, 26, 30, 33, 37, 43, 46, 50, 53, 56, 57, 59, 60, 63, 64, 67, 77, 81, 84, 88, 92, 95, 98, 99, 102, 105, 113, 116, 119, 120, 123, 126, 130, 133, 134, 137, 140, 141, 144]

XAAX
[3, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 43, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 72, 3, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 43, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 72]

XAXA
[3, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 43, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 72, 3, 6, 9, 13, 16, 20, 23, 27, 30, 34, 43, 47, 50, 54, 57, 61, 64, 68, 71, 72]

[0160]

[0161] 일 실시형태에서, 단량체 A 폴리펩타이드 및 단량체 B 폴리펩타이드는 단량체 A와 단량체 B 사이의 계면에서의 적어도 하나의 디자인된 수소 결합 네트워크에 의해 결정된 이들의 상호 작용 특이성을 갖는다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며; (iv) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 1개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선을 포함하며, 여기서 단량체 A 및 단량체 B는 수소 결합 네트워크, 예를 들어, 표 2에 따라 계면 잔기에 의해 형성될 수 있는 수소 결합을 포함한다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며; (iv) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 2개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선을 포함하며, 여기서 단량체 A 및 단량체 B는 수소 결합 네트워크, 예를 들어, 표 2에 따라 계면 잔기에 의해 형성될 수 있는 수소 결합을 포함한다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며; (iv) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 3개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선을 포함하며, 여기서 단량체 A 및 단량체 B는 수소 결합 네트워크, 예를 들어, 표 2에 따라 계면 잔기에 의해 형성될 수 있는 수소 결합을 포함한다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며; (iv) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 4개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선

을 포함하며, 여기서 단량체 A 및 단량체 B는 수소 결합 네트워크, 예를 들어, 표 2에 따라 계면 잔기에 의해 형성될 수 있는 수소 결합을 포함한다. 일부 양태에서, (i) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고, 단량체 B는 1개의 나선을 포함하며; (ii) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고 단량체 B는 2개의 나선을 포함하며; (iii) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고 단량체 B는 3개의 나선을 포함하며; (iv) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고 단량체 B는 4개의 나선을 포함하며; 또는 (v) 단량체 A는 5개의 나선을 포함하고 단량체 B는 5개의 나선을 포함하며, 여기서 단량체 A 및 단량체 B는 수소 결합 네트워크, 예를 들어, 표 2에 따라 계면 잔기에 의해 형성될 수 있는 수소 결합을 포함한다.

[0162] 제2 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군 또는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드를 제공한다. 서열번호 1 내지 290의 아미노산 서열은 표 1A에 제공되며, 서열번호 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 아미노산 서열은 표 1B에 제공되고, 예를 들어, 본 개시내용의 이종이량체를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0163] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서, 서열번호 1, 55, 81, 83, 101, 105, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 또는 193의 아미노산 위치 1 및 2에서 GlySer가 선택적인, 예컨대, 존재하지 않는다. 서열번호 1 내지 290의 아미노산 서열은 표 1A에 제공되고, 예를 들어, 본 개시내용의 이종이량체를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0164] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드를 제공하며, 여기서, 서열번호 6, 8, 14, 16, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 또는 194의 아미노산 위치 1 및 2에서 GlySer가 선택적인, 예컨대, 존재하지 않는다.

[0165] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드를 제공한다. 서열번호 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 아미노산 서열은 표 1B에 제공되고, 예를 들어, 본 개시내용의 이종이량체를 생성하는 데 사용될 수 있다.

[0166] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드를 제공하고, 여기서 서열번호 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494는 바로 인접한 N 말단에서 GlySer와 연결되지 않거나 폴리펩타이드는 N 말단에서 GlySer를 포함하지 않는다.

[0167] 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436,

438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드를 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 서열로 이루어진 폴리펩타이드를 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드를 제공한다.

[0168] 일 실시형태에서, 참조 아미노산 서열로부터의 아미노산 변화는 보존적 아미노산 치환이다. 다른 실시형태에서, 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 정의된 계면 위치에서 아미노산 잔기는 참조 아미노산 서열에 비해 불변이다. 정의된 계면 잔기는 표 2에 제공된 바와 같다.

[0169] 제2 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하는 단백질로서, 2, 3, 4개 이상의 천연 발생 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된 단백질을 제공한다. 일부 양태에서, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하는 단백질로서, 2, 3, 4개 이상의 천연 발생 폴리펩타이드는 공유적으로 연결된 단백질을 제공한다. 일부 양태에서, 본원에 열거된 단량체 A 및 단량체 B의 서열은 생성된 아미노산 서열이 표 1A 및 표 1B에 기재된 바와 같이 오리지널 아미노산 서열의 수소 결합 네트워크를 유지하도록 변형(치환) 될 수 있다.

[0170] 본 양태에서, 단백질은 본원에 개시된 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 목적을 위해 사용될 수 있는 스캐폴드를 생성시키는 데 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 상이하다. 다른 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드는 2, 3, 4개 이상의 동일한 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 모든 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드는, 예를 들어, 융합 단백질의 일부로서 공유적으로 연결될 수 있다. 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드는 각각 아미노산 링커에 의해 분리될 수 있다. 임의의 적합한 아미노산 링커가 사용될 수 있다.

[0171] 일부 양태에서, 링커는 가요성 링커이다. 일부 양태에서, 링커는 GS 링커이다. 다른 양태에서, GS 링커는 (GGS)n, (GSEGS)n(서열번호 423) 또는 (GGGS)n(서열번호 425)를 포함하고, n은 1 내지 100의 정수이다. 일부 양태에서, 링커는 GSEGSGSEGSGS(서열번호 427) 또는 GSEGSGSEGSGGS(서열번호 461)에 기재된 바와 같이 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 링커는 GSEGSGSEGS(서열번호 429)에 기재된 바와 같이 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 링커는 n이 1 내지 10, 예컨대, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9 또는 10인 (GSEGS)n(서열번호 423)에 기재된 바와 같이 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0172] 일 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는다. 일 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 가지며, 여기서, 서열번호 1, 55, 81, 83, 101, 105, 115, 117, 119, 121, 123, 125, 127, 131, 133, 135, 137, 139, 141, 143, 145, 147, 149, 151, 153, 155, 157, 159, 161, 163, 165, 167, 169, 171, 173, 175, 177, 179, 181, 183, 185, 187, 189, 191, 또는 193의 아미노산 위치 1 및 2에서 GlySer가 선택적인, 예컨대, 존재하지 않는다. 다른 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각

은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는다. 일부 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드의 각각은 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 가지며, 여기서, 서열번호 6, 8, 14, 16, 26, 30, 32, 34, 36, 38, 40, 42, 46, 48, 54, 56, 58, 60, 62, 66, 68, 70, 72, 74, 76, 78, 80, 82, 84, 86, 88, 90, 92, 94, 96, 98, 100, 102, 104, 106, 108, 110, 112, 114, 116, 118, 120, 122, 124, 128, 130, 132, 134, 136, 138, 140, 142, 144, 146, 148, 150, 152, 154, 156, 158, 160, 162, 164, 166, 168, 170, 172, 176, 178, 180, 182, 184, 186, 188, 190, 192, 또는 194의 아미노산 위치 1 및 2에서 GlySer가 선택적인, 예컨대, 존재하지 않는다. 추가의 실시형태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드는:

[0173] (a) 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로으로부터 선택되거나 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 홀수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드; 및

[0174] (b) 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로으로부터 선택되거나 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 짝수의 서열번호의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드;를 포함하다.

[0175] 일부 양태에서, 2, 3, 4개 이상의 비-천연 발생 폴리펩타이드는:

[0176] (a) 표 1A 및/또는 표 1B에서 사슬 a의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드; 및

[0177] (b) 표 1A 및/또는 표 1B에서 사슬 b의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드;를 포함한다.

[0178] 일부 양태에서, 본 개시내용의 단백질은 이종삼량체를 포함한다. 일부 양태에서, 이종삼량체는, 표 1A 및 표 1B에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 단량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종삼량체는, 단량체의 각각이 표 1A 및 표 1B에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 두 개의 단량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0179] 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종삼량체는, 단량체의 각각이 표 1A 및 표 1B에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 세 개의 단량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0180] 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종삼량체는, 표 3 및 표 4에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 하나의 이종이량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0181] 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종사량체는, 표 3 및 표 4에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0182] 일부 양태에서, 본 개시내용의 단백질은 이종사량체를 포함한다. 일부 양태에서, 이종사량체는, 표 1A 및 표 1B에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 갖는 단량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소

결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다. 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종사량체는, 단량체의 각각이 표 1A 및 표 1B에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 두 개의 단량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0183] 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종사량체는, 단량체의 각각이 표 1A 및 표 1B에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 세 개의 단량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0184] 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종사량체는, 단량체의 각각이 표 1A 및 표 1B에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 네 개의 단량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0185] 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종사량체는, 표 1A 및 표 1B에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 하나의 이종이량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0186] 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종사량체는, 단량체의 각각이 표 1A 및 표 1B에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 두 개의 이종이량체를 포함하며, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크, 예컨대, 표 2에 따른 계면 잔기에 의해 형성된 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0187] 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종사량체는, 표 3 및 표 4에 기재된 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 적어도 하나의 이종삼량체를 포함하고, 아미노산 서열은 수소 결합 네트워크를 형성한다.

[0188] 다른 실시형태에서, 단백질은 서열번호 291, 294, 296, 299, 및 302 내지 305으로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 서열번호 291, 294, 296, 299, 및 302 내지 305의 아미노산 서열은 표 3에 제공된다. 이들은 본 개시내용의 본 양태의 예시적인 그러한 단백질일 뿐이며, 당업자는 본 개시내용의 단량체의 임의의 적합한 조합이 본 양태의 단백질을 생성하는 데 사용될 수 있음을 이해할 것이다.

표 3

디자인 명칭	올리고머화 상태	사슬	디자인 서열
DHDSC_9-13-37	이종사량체 (링커는 이탤릭체 및 밑줄)	9a-13a-37a	PKEEARELIRKQKELIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKK INKRIKELIKS*GSEGSGSEGSGS*TKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILE ELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR*GSE GSGSEGSGS*DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSENPEDER VKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKE **서열번호 291**
DHD9-13	이종삼량체	9a-13a	PKEEARELIRKQKELIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKK INKRIKELIKSGSEGSGSEGSGSTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILE ELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR **서열번호 294**
DHD15-37	이종삼량체	15b-37a	TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLR RLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGPGSGSEGSDSDEHLKKLKTFLENLRR HLDRLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVR KKE **서열번호 296**
DHD13-37	이종삼량체	13b-37b	TEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKIL EEIRELSKRSLELLRELLYLSQEQKGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDTLEK ILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIA KTHAKKVE **서열번호 299**
OPHD_15-9	이종삼량체	15b-9a	TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLR RLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGSEGSGSEGSGSPKEEARELIRKQKEL IKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKKINKRIKELIKS **서열번호 302**
OPHD_37-9	이종삼량체	37a-9a	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRSGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANK LLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 303**
OPHD_13-9	이종삼량체	13a-9a	TKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLL EESLRLLKELLELSEESAQLLYEQRGSEGSGSEGSGSPKEEARELIRKQKE LIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKKINKRIKELIKS **서열번호 304**
OPHD_9-37	이종삼량체	9b-37a	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRSGSEGSGSEGSDSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQL RDILSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKE **서열번호 305**

[0189]

[0190] 제3 양태에서, 본 개시내용은

[0191] a) 아미노산 링커에 의해 단일 성분으로 연결된, 각각 상이한 이종이량체로부터의 임의의 수의 단량체 A 폴리펩타이드 및/또는 단량체 B 폴리펩타이드로 구성된 제1 디자인된 성분; 및

[0192] b) 제1 디자인된 성분 하나에서 각 단량체 A 및/또는 단량체 B에 대한 상응하는 단량체를 포함하는 제2 디자인된 성분;을 포함하고,

[0193] 제1 및 제2 디자인된 성분은 상호 작용하여 단백질 스캐폴드를 형성하고, 각 단량체 A는 스캐폴드에서 이의 단량체 B 결합 파트너와만 상호 작용하는, 단백질 스캐폴드를 제공한다. 일 실시형태에서, 제1 디자인된 성분은 본원에 개시된 임의의 실시형태 또는 실시형태의 조합의 단백질을 포함할 수 있고/있거나 제2 디자인된 성분은 본원에 개시된 실시형태 또는 실시형태의 조합의 복수의 개별 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 비 제한적 실시형태에서, 제1 디자인된 성분 및 제2 디자인된 성분은 표 4에 나타낸 바와 같이 세 개 (이종삼량체) 또는 네 개 (이종사량체) 결합 파트너의 세트를 포함할 수 있다. 본원의 교시에 기초하여 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 개시내용의 이종삼량체(표 4에 나타낸 예시적인 이종삼량체를 포함하지만 이에 한정되지 않음)는 본 개시내용의 두 개의 폴리펩타이드의 제1 성분 융합 단백질을 포함하고, 제2 성분은 융합 단백질에서 두 개 폴리펩타이드의 결합 파트너인 두 개의 별개의 폴리펩타이드를 포함한다. 예를 들어, DHD9-13 스캐폴드는 DHD13 A 단량체에 공유적으로 연결된 DHD9 A 단량체를 포함하는 제1 디자인된 성분을 포함하며, 제2 디자인된 성분은 개별적인 DHD9 B 및 DHD13 B 단량체를 포함한다. 상이한 스캐폴드는 표에서 빈 행(blank row)으로 구분된다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 이들은 단지 예시적일 뿐이고; 제1 디자인된 성분에서 단량체는 임의의 순서로 연결될 수 있으며, 임의의 단량체는 디자인된 성분에 포함될 수 있다. 본원의 교시에 기초하여 당업자에 의해 추가로 이해되는 바와 같이, 이종사량체(표 4에 나타낸 예시적인 이종사량체를 포함하지만 이에 한정되지 않음)는 본 개시내용의 세 개의 폴리펩타이드의 제1 성분 융합 단백질을 포함하고, 제2 성분은 융합 단백질에서 세 개 폴리펩타이드의 결합 파트너인 세 개의 별개의 폴리펩타이드를 포함한다.

표 4

DHD9-13	이종삼량체	9a-13a	PKEEARELIRKQKELIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKK INKRIKELIKSGSEGSGSEGSGSTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILE ELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR **서열번호 294**
DHD9-13	이종삼량체	9b	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRS **서열번호 2**
DHD9-13	이종삼량체	13b	GSHHHHHHGSGSENLYFQGSTEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLE EIVRQSGSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 295**
DHD9-13	이종삼량체	13b	HHHHHHGSGSENLYFQGSTEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEI VRQSGSSEEAKKEAKKILEEIRELSKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 431**
DHD15-37	이종삼량체	15b-37a	TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLR RLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGPGSGSEGSDSDEHLKKLKTFLENLRR HLDRLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVR KKE **서열번호 296**
DHD15-37	이종삼량체	15a	TREELLRENIELAKEHIEIMREILELLQKMEELLERQSSEDILEELRKIIE RIRELLDRSRKIHERSEEIAYKEE **서열번호 297**
DHD15-37	이종삼량체	37b	GSHHHHHHGSGSENLYFQGSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLE KLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 298**
DHD15-37	이종삼량체	37b	HHHHHHGSGSENLYFQGSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKL RRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 433**
DHD13-37	이종삼량체	13b-37b	TEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKIL EEIRELSKRSLELLREILYLSQEQKGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDTLEK ILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIA KTHAKKVE **서열번호 299**
DHD13-37	이종삼량체	13a	TKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLL EESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR **서열번호 300**
DHD13-37	이종삼량체	37a	GSSHHHHHHSSGENLYFQGSDSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLR DILSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKE **서열번호 301**
DHD13-37	이종삼량체	37a	SHHHHHHSSGENLYFQGSDSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDI LSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKE **서열번호 435**
OPHD_15-9	이종삼량체	15b-9a	TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLR RLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGSEGSGSEGSGSPKEEARELIRKQKEL IKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKKINKRIKELIKS **서열번호 302**
OPHD_15-9	이종삼량체	15a	TREELLRENIELAKEHIEIMREILELLQKMEELLEKARGADEDVAKTIKEL LRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERS **서열번호 19**
OPHD_15-9	이종삼량체	9b	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRS **서열번호 2**
OPHD_37-9	이종삼량체	37a-9a	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRSGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANK LLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 303**
OPHD_37-9	이종삼량체	37b	GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVE LLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 42**

[0194]

OPHD_37-9	이종삼량체	37b	DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELL KRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 352**
OPHD_37-9	이종삼량체	9b	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRS **서열번호 2**
OPHD_13-9	이종삼량체	13a-9a	TKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLL EESLRLLKELLELSEESAQLLYEQRGSEGSGSEGSGSPKEEARELIRKQKE LIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKKINKRIKELIKS **서열번호 304**
OPHD_13-9	이종삼량체	13b	GTEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKI LEEIRELSKRSLELLREILYLSQEQKGSLVPR **서열번호 4**
OPHD_13-9	이종삼량체	9b	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRS **서열번호 2**
OPHD_9-37	이종삼량체	9b-37a	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRSGSEGSGSEGSDSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQL RDILSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKE **서열번호 305**
OPHD_9-37	이종삼량체	9a	GSPKEEARELIRKQKELIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRES KKINKRIKELIKS **서열번호 1**
OPHD_9-37	이종삼량체	9a	PKEEARELIRKQKELIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKK INKRIKELIKS **서열번호 331**
OPHD_9-37	이종삼량체	37b	GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVE LLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 42**
OPHD_9-37	이종삼량체	37b	DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELL KRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 352**
DHDSC_9-13-37	이종사량체	9a-13a-37a	PKEEARELIRKQKELIKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKK INKRIKELIKSGSEGSGSEGSGSTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILE ELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQRGSE GSGSEGSGSDSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSENPEDER VKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKE **서열번호 291**
DHDSC_9-13-37	이종사량체	9b	PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEE ISDRIERLLRS **서열번호 2**
DHDSC_9-13-37	이종사량체	13b	TEKRLLEEAERAHREQKEIIKKAQELHRRLEEIVRQSGSSEEAKKEAKKIL EEIRELSKRSLELLREILYLSQEQK **서열번호 292**
DHDSC_9-13-37	이종사량체	37b	GSSHHHHHHSSGENLYFQGSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLE KLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 293**
DHDSC_9-13-37	이종사량체	37b	SHHHHHHSSGENLYFQGSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKL RRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE **서열번호 437**

[0195]

[0196] 이러한 실시형태에서, 스캐폴드는 95℃까지 안정할 수 있고 다음의 실시예에 기재된 바와 같이 4 M의 구아니딘 변성 중간점을 갖는다.

[0197] 일부 양태에서, 본 개시내용의 이종삼량체 또는 이종사량체는 Hs 태그를 포함하지 않는다.

[0198] 다른 양태에서, 본 개시내용은

[0199] (a) 2, 3, 4개 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질로서, 융합 단백질에 존재하는 각각의 폴리펩타이드는 1 내지 5개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고, 인접한 알파 나선은 선택적으로 아미노산 링커에 의해 연결될 수 있고;

[0200] 융합 단백질 중의 각각의 폴리펩타이드는 결합 파트너와 비공유적으로 상호 작용할 수 있고, 융합 단백질은 융합 단백질에 존재하는 임의의 폴리펩타이드에 대한 결합 파트너를 포함하지 않는, 2, 3, 4개 이상의 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질; 및

[0201] (b) 융합 단백질에 존재하는 폴리펩타이드 중 적어도 하나에 대한 결합 파트너;

[0202] 융합 단백질과 결합 파트너는 비공유적으로 상호 작용하여 단백질 스캐폴드를 형성하고, 융합 단백질에서 결합 파트너와 적어도 폴리 펩타이드 사이의 상호 작용 특이성은 결합 파트너와 적어도 하나의 폴리펩타이드 사이의 계면에서 적어도 하나의 수소 결합 네트워크에 의해 결정되는, 결합 파트너를 포함하는 단백질 스캐폴드를 제공한다.

[0203] 결합 파트너는 융합 단백질에 존재하는 폴리펩타이드와 이종이량체를 형성할 수 있는 폴리펩타이드이며, 서열번호 1 내지 290과 관련하여 상기에 예시되어 있다. 융합 단백질에서 적어도 하나의 폴리펩타이드에 대한 결합 파

트너는 융합 단백질에서 2, 3, 4개 또는 모든 폴리펩타이드에 대한 결합 파트너를 포함할 수 있다. 이해되는 바와 같이, 하나 초과의 결합 파트너가 존재할 때, 이들은 개별 결합 파트너 폴리펩타이드로서 존재하고 함께 연결되지 않는다.

[0204] 융합 단백질은 2, 3, 4개 이상의 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 특정 실시형태에서, 융합 단백질은 총 적어도 3개 또는 4개의 폴리펩타이드를 포함한다. 이러한 융합 단백질의 예시적인 실시형태는 예를 들어 표 4에서 이종삼량체 및 이종사량체 실시형태를 설명하는 데 제공된다. 융합 단백질에서 폴리펩타이드는 모두 동일할 수 있거나, 모두 상이할 수 있거나, 동일하고 별개의 폴리펩타이드를 모두 포함할 수 있다. 구체적인 일 실시형태에서, 융합 단백질에서 각각의 폴리펩타이드는 상이한 폴리펩타이드이다.

[0205] 일 실시형태에서,

[0206] (i) 융합 단백질은 서열번호 1 내지 290 또는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는 2, 3, 4개 이상의 폴리펩타이드를 포함하고;

[0207] (ii) 결합 파트너는 (i)에서 각각의 폴리펩타이드에 대해 본원에 정의된 바와 같이 결합 파트너를 포함하며, 각각의 결합 파트너는 서열번호 1 내지 290으로 이루어진 군으로으로부터 선택되거나 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열의 길이를 따라 적어도 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 서열 동일성을 갖는다. 본원에 기재된 바와 같이, 본 개시내용은 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494 사이의 홀수의 서열번호는 "A" 단량체로 표기되고 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494 사이의 짝수의 서열번호는 "B" 단량체로 표기되며, 표 1A 및 표 1B에서 인접한 A 및 B 단량체는 본원에 상세히 기재된 바와 같이 이종이량체를 형성할 수 있다. 따라서, 예를 들어, 융합 단백질이 서열번호 1의 폴리펩타이드를 포함한다면, 결합 파트너는 서열번호 2를 포함할 수 있는 반면, 융합 단백질이 서열번호 2의 폴리펩타이드를 포함한다면, 결합 파트너는 서열번호 1을 포함할 수 있다. 융합 단백질 폴리펩타이드 및 결합 파트너의 수많은 조합은 본원의 교시에 기초하여 당업자에게 명백할 것이다.

[0208] 일 실시형태에서, 참조 아미노산 서열로부터의 융합 단백질 및 결합 파트너에서 아미노산 변화는 보존적 아미노산 치환이다. 다른 실시형태에서, 융합 단백질 및 결합 파트너에서 폴리펩타이드 내의 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 정의된 계면 위치에서 아미노산 잔기는 참조 아미노산 서열에 비해 불변이다. 추가의 실시형태에서, 적어도 하나의 수소 결합 네트워크는 비대칭이다. 추가의 실시형태에서, 결합 계면은 적어도 25%의 소수성 잔기를 포함한다. 다른 실시형태에서, 스캐폴드는 95℃까지 안정하며 4 M의 구아니딘 변성 중간점을 갖는다.

[0209] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은

[0210] a) 단량체 중 두 개를 연결되지 않은 단량체로 제공하는 단계; 및

[0211] b) 나머지 두 개의 단량체를 연결된 단량체로 제공하는 단계;를 포함하고,

[0212] 연결되지 않은 단량체는 다른 단량체 중 임의의 것이 아닌 동일한 이종이량체의 각 단량체와 회합하는 것인, 본원에 개시된 디자인된 이종이량체 단백질을 형성하는 방법을 제공한다. 본 양태의 추가적인 세부 사항은 다음의 예에서 제공된다.

[0213] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은

[0214] a) 규칙적으로 반복되는 백본 구조에 통합된 비대칭 매립 수소 결합 네트워크; 및

[0215] b) 나선 헤어핀 나선 단량체;를 포함하고, 나선의 슈퍼코일 위상은 0, 90, 180 또는 270도로 고정되고 슈퍼코일 트위스트(ω0) 및 나선 트위스트(ω1)는 두 개 층 왼손꼬임 슈퍼코일(ω0 = -2.85 및 ω1 = 102.85), 또는 5개

층 꼬이지 않은 번들(ω0 = 0 및 ω1 = 100) 27 중 어느 하나에 대해 일정하게 유지되는, 디자인된 이종이량체 단백질을 제공한다. 본 양태의 추가적인 세부 사항은 다음의 예에서 제공된다.

[0216] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은 임의의 실시형태 또는 실시형태의 조합의 폴리펩타이드, 단백질, 이종이량체 단백질, 단백질 스캐폴드, 핵산, 발현 벡터 및/또는 세포의 단백질 논리 게이트 디자인과 같이 본원에 개시된 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 목적을 위한 용도를 제공한다

[0217] 제4 양태에서, 본 개시내용은 화학식 X-B-Z의 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 제공하며, 여기서:

[0218] (a) X 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고, 여기서 X 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0219] (b) Z 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이며, 여기서 Z 도메인은 (i) 제1 표적과 상이한 제2 표적 또는 (ii) 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 상이한 비-천연 발생 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있고;

[0220] (c) B 도메인은 아미노산 링커이고;

[0221] 여기서 X 도메인과 Z 도메인으로부터의 알파 나선의 조합된 수는 4, 5 또는 6이고;

[0222] 여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 결합 계면에서 상호 작용하고, 여기서 결합 계면은 X 도메인의 각 알파 나선 수소에서 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며, 여기서 결합 계면은 복수의 소수성 잔기를 포함한다. X 도메인에서 각 나선은 Z 도메인에서 적어도 하나의 나선과 수소-결합하고 Z 도메인에서 각 나선은 X 도메인에서 적어도 하나의 나선과 수소-결합한다.

[0223] 제5 양태에서, 본 개시내용은 화학식 X-B-Z를 포함하는 적어도 두 개의 융합 단백질을 포함하는, 키트 또는 조성물을 제공하며, 여기서

[0224] 각 융합 단백질 중의 B 도메인은 독립적으로 폴리펩타이드 링커이고;

[0225] 각 융합 단백질 중의 X 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제1 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고;

[0226] 각 융합 단백질 중의 Z 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제2 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인으로부터 알파 나선의 조합된 수는 4, 5, 또는 6개이고; 여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 결합 계면에서 상호 작용하고, 여기서 결합 계면은 각각의 X 도메인 알파 나선 중의 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며; 여기서

[0227] 제1 융합 단백질 중의 X 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0228] 제2 융합 단백질 중의 Z 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0229] 제1 표적 또는 제2 표적과 비공유 결합할 수 없는, 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인은 복수의 융합 단백질 중의 상이한 융합 단백질의 X 또는 Z 도메인과 비공유 결합할 수 있다.

[0230] 융합 단백질 및 키트는, 예를 들어, 논리 게이트 구성과 같은 본원에 개시된 방법에서, 및 본원의 교시에 기초하여 당업자에 의해 인식될 임의의 다른 적합한 용도에 사용될 수 있다. 구체적으로, 융합 단백질은 분할 효소에서 전사 기계에 이르는 임의의 단백질 단위의 회합을 시험관 내 및 살아있는 세포에서 조절하는 신규(*de novo*) 디자인된 단백질로 구축된 2-입력 AND 및 OR 논리 게이트를 디자인하는 데 사용될 수 있다. 결합 상호 작용 협력성은 게이트가 입력에서 화학양론적 불균형에 크게 둔감하게 만들고 접근 방식의 모듈성을 통해 3-입력 OR, AND 및 분리형(disjunctive) 정규 형태 게이트로 용이하게 확장할 수 있다. 본질적으로 무제한 수의 단백질 구성 요소를 신규 디자인할 수 있는 능력과 결합된 제어 요소의 모듈성 및 협력성은 광범위한 생물학적 기능에 대한 정교한 번역 후 제어 논리의 디자인을 가능하게 한다.

[0231] 일 실시형태에서, Z 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이며, 여기서 Z 도메인은 제1 표적과 상이한 제2 표적에 비공유 결합할 수 있다. 본 실시형태는, 예를 들어, AND/NOR 게이트에서 사용하기 위한 단일 성분 이량체화기를 생성하는 데 유용하다. 다른 실시형태에서, Z 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이며, 여기서 Z 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 상이한 비-천연 발생 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있다. 본 실시형태는, 예를 들어, AND/NOR 게

이트에서 사용하기 위한 2 또는 3-성분 이량체화기를 생성하는 데 유용하다.

[0232] 제1 표적 및 제2 표적은 의도된 용도에 적합한 임의의 표적일 수 있다. 비 제한적인 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 폴리펩타이드 또는 핵산을 포함할 수 있다.

[0233] 키트 또는 조성물의 일 실시형태에서,

[0234] (i) 제1 융합 단백질은 화학식 X1-B1-Z1을 가지며, 여기서 X1 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0235] (ii) 제2 융합 단백질은 화학식 X2-B2-Z2를 가지며, 여기서 Z2 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고; Z1 및 X2 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있다.

[0236] 키트 또는 조성물의 다른 실시형태에서,

[0237] (i) 제1 융합 단백질은 화학식 X1-B1-Z1을 가지며, 여기서 X1 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0238] (ii) 제2 융합 단백질은 화학식 X2-B2-Z2를 가지며,

[0239] (iii) 적어도 두 개의 융합 단백질은 화학식 X3-B3-Z3의 제3 융합 단백질을 포함하며, 여기서 Z3 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고; 여기서

[0240] (A) Z1 및 X2 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있고;

[0241] (B) Z2 및 X3 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있다.

[0242] 융합 단백질 또는 키트 또는 조성물의 일 실시형태에서, 결합 계면은 적어도 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60% 이상의 소수성 잔기를 포함한다. B 도메인 링커는 본원에 기재된 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 아미노산 서열일 수 있다. 일 실시형태에서, 각 융합 단백질에 대한 B 도메인은 독립적으로 길이가 6 내지 12, 6 내지 11, 6 내지 10, 7 내지 12, 7 내지 11, 7 내지 10, 8 내지 12, 8 내지 11, 8 내지 10, 9 내지 12, 9 내지 11, 9 내지 10, 10 내지 12, 10 내지 11, 11 내지 12, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 아미노산이다.

[0243] 다른 실시형태에서, X 도메인과 Z 도메인으로부터의 알파 나선의 조합된 수는 4이다. 추가의 실시형태에서, 각 융합 단백질의 X 도메인은 2개의 알파 나선을 가지며, 각 융합 단백질의 Z 도메인은 2개의 알파 나선을 갖는다. 일 실시형태에서, 각 융합 단백질의 X 도메인 또는 Z 도메인의 어느 하나는 1개의 알파 나선을 가지며, 나머지는 3개의 알파 나선을 갖는다.

[0244] 일 실시형태에서, 각각의 X 도메인 및 각각의 Z 도메인은 서열번호 1 내지 290을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되거나, 또는 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 X 도메인 및 Z 도메인은 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하지 않는다. 일 실시형태에서, 각각의 X 도메인 및 각각의 Z 도메인은 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 X 도메인 및 Z 도메인은 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하지 않는다. 비 제한적 일 실시형태에서, 표 2에 정의된 바와 같이 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 참조 폴리펩타이드에 비해 폴리펩타이드에서 불변이다.

[0245] 하기 실시예에서는 상이한 명명법이 사용된다. 표 5는 실시예와 표 1A 및 표 1B에 사용된 명칭 간의 대응 관계를 제공한다. 제1 열은 실시예에서 사용된 번호 매기기이고 제2 컬럼은 표 1A 및 표1B에서 해당 명칭을 열거한다. 예를 들어, 실시예에서 폴리펩타이드 1은 DHD37_ABXB (a)이고, 1'은 DHD37_ABXB (b)이다. 폴리펩타이드 2는 DHD15 (a)이고, 2'는 DHD15 (b) 등이다.

표 5

1: DHD 37_ABXB
2: DHD 15
3: DHD 131
4: DHD 101
5: DHD 9
6: DHD 150
7: DHD 154
8: DHD 17
9: DHD 13_XAAA
10: DHD 39
11: DHD 155

[0246]

[0247] 일 실시형태에서, 각 융합 단백질은 서열번호 302, 303, 306 내지 326, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 및 457로 이루어진 군으로부터 선택되는 서열의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 독립적으로 포함한다.

[0248] 2'-1'_2-잔기_링커
GSTERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSAADDKELDKLLDTLEKILQTATKII
DDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 306)

[0249] 2'-1'_2-잔기_링커
TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSAADDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDD
ANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 439)

[0250] 2'-1'_6-잔기_링커

[0251] GSTERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGGSGSPDDKELDKLLDTLEKILQTA
TKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 307)

[0252] 2'-1'_6-잔기_링커

[0253] TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGGSGSPDDKELDKLLDTLEKILQTATK
IIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 441)

[0254] 2'-1'_12-잔기_링커

[0255] GSTERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGGSGSPGGSGSPDDKELDKLLDTLE
KILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 308)

[0256] 2'-1'_12-잔기_링커

[0257] TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGGSGSPGGSGSPDDKELDKLLDTLEKI
LQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 443)

[0258] 2'-1'_24-잔기_링커

[0259] GSTERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGGSGSPGGSGSPGGSGSPGGSGSPD
DKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 309)

[0260] 2'-1'_24-잔기_링커

[0261] TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGGSGSPGGSGSPGGSGSPGGSGSPDDK
ELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 445)

[0262] 11-7'

[0263] PEDDVVRIIKEDLESNREVLREQKEIHRILELVTRGEVSEEAIDRVLKRQEDLLKKQKESTDKARKVVEERRGSEGSGSEGSDLEDLLRRLRRLVDEQRRLV
EELERVSRRLEKAVRDNEDERELARLSREHSDIQDKHDKLAREILEVLKRLLERTE(서열번호 310)

[0264] 1'-4'

[0265] GSDAYDLDRIVKEHRRLVEEQRELVEELEKLVRRQEDHRVDKKESHEILERLERIIRRSTRILTELEKLTDEFERRTRGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDTL
EKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 311)

[0266] 1'-4'

[0267] DAYDLDRIVKEHRRLVEEQRELVEELEKLVRRQEDHRVDKKESHEILERLERIIRRSTRILTELEKLTDEFERRTRGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDTLEK
ILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 447)

[0268] 4-3'

[0269] GSDEDDELERLLREYHRVLREYEKLLEELRRLYEEYKRGEVSEEESDRILREIKEILDKSERLWDLSEEVWRTLLYQAEGSEGSGSEGSDEKDYHRRLIEHL
EDLVRRHEELIKRQKKVVEELERRGLDERLRRVVDRFRRSSERWEEVIERFRQVVDKLRKSVE(서열번호 312)

[0270] 4-3'

[0271] DEDDELERLLREYHRVLREYEKLLEELRRLYEEYKRGEVSEEESDRILREIKEILDKSERLWDLSEEVWRTLLYQAEGSEGSGSEGSDEKDYHRRLIEHLED
LVRRHEELIKRQKKVVEELERRGLDERLRRVVDRFRRSSERWEEVIERFRQVVDKLRKSVE(서열번호 449)

[0272] 3-2'*

[0273] GSTERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLKKARGADEKVLDELRKIIERIRELLDRSRKIHERSEEIAYKEEGSEGSGSEGSGSDESDRIRKIVE
ESDEIVKESRKLAERARELIKESEDKRVSEERNERLLEELLRILDENAELLKRNLELLKEVLYRTR(서열번호 313)

[0274] 3-2'*

[0275] TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLKKARGADEKVLDELRKIIERIRELLDRSRKIHERSEEIAYKEEGSEGSGSEGSGSDESDRIRKIVEES
DEIVKESRKLAERARELIKESEDKRVSEERNERLLEELLRILDENAELLKRNLELLKEVLYRTR(서열번호 451)

[0276] 1'-3'

[0277] GSDEDDELERLLREYHRVLREYEKLLEELRRLYEEYKRGEVSEEESDRILREIKEILDKSERLWDLSEEVWRTLLYQAEGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDT
LEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 314)

[0278] 1'-3'

[0279] DEDDELERLLREYHRVLREYEKLLEELRRLYEEYKRGEVSEEESDRILREIKEILDKSERLWDLSEEVWRTLLYQAEGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDTLE
KILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 453)

[0280] 1'-5

[0281] PKKEAEELAEESEELHDRSEKLHERAEQSSNSEEARKILEDIERISERIEEISDRIERLLRSGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANK
LLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 303)

[0282] 5'-2'

[0283] TERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLDDPDSEDIAREIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGSEGSGSEGSGSPKEEARELIRKQKEL
IKEQKKLIKEAKQKSDSRDAERIWKRSREINRESKKINKRIKELIKS(서열번호 302)

[0284] 1-6

[0285] DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKEGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEGS
PTDEVIEVLKELLRIHRENLRVNEEIVEVNERASRVTDREELERLLRRSNELIKRSRELNEESKKLIEKLERLAT(서열번호 315)

[0286] 1'-7

[0287] DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVEGSEGSGSEGSTAEELLEVHKKSDRVTKEH
LRVSEEILKVVEVLTRGEVSSEVLKRVLRKLEELTDKLRRVTEEQRRVVEKLN(서열번호 316)

[0288] 6'-7

[0289] DNEEIIKEARRVVEEYKKAVDRLEELVRRAENAKHASEKELKDIVREILRISKELNKVSERLIELWERSQERARGSEGSGSEGSTAEELLEVHKKSDRVTKE
HLRVSEEILKVVEVLTRGEVSSEVLKRVLRKLEELTDKLRRVTEEQRRVVEKLN(서열번호 317)

[0290] 1'-6-7

[0291] DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVEGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEG

SPTDEVIEVLKELLRIHRENLRVNEEIVEVNERASRVTDREELERLLRRSNELIKRSRELNEESKKLIEKLERLATGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSTAEELLEVHKKSDRVTKEHLRVSEEILKVVEVLTRGEVSSEVLKRVLRKLEELTDKLRRVTEEQRRVVEKLN(서열번호 318)

[0292] 11-1

[0293] DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKEGSEGSGSEGSPEDDVVRIIKEDLESNREVLREQKEIHRILELVTRGEVSEEAIDRVLKRQEDLLKKQKESTDKARKVVEERR(서열번호 319)

[0294] 11-6'

[0295] DNEEIIKEARRVVEEYKKAVDRLEELVRRAENAKHASEKELKDIVREILRISKELNKVSERLIELWERSQERARGSEGSGSEGSPEDDVVRIIKEDLESNREVLREQKEIHRILELVTRGEVSEEAIDRVLKRQEDLLKKQKESTDKARKVVEERR(서열번호 320)

[0296] 11-7'

[0297] DLEDLLRRLRRLVDEQRRLVEELERVSRRLEKAVRDNEDERELARLSREHSDIQDKHDKLAREILEVLKRLLERTEGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSGSEGSPEDDVVRIIKEDLESNREVLREQKEIHRILELVTRGEVSEEAIDRVLKRQEDLLKKQKESTDKARKVVEERR(서열번호 321)

[0298] 1'-6

[0299] GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVEGSEGSGSEGSPTDEVIEVLKELLRIHRENLRVNEEIVEVNERASRVTDREELERLLRRSNELIKRSRELNEESKKLIEKLERLAT(서열번호 322)

[0300] 1'-6

[0301] DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVEGSEGSGSEGSPTDEVIEVLKELLRIHRENLRVNEEIVEVNERASRVTDREELERLLRRSNELIKRSRELNEESKKLIEKLERLAT(서열번호 455)

[0302] 7-1

[0303] DSDEHLKKLKTFLENLRRHLDRLDKHIKQLRDILSENPEDERVKDVIDLSERSVRIVKTVIKIFEDSVRKKEGSEGSGSEGSTAEELLEVHKKSDRVTKEHLRVSEEILKVVEVLTRGEVSSEVLKRVLRKLEELTDKLRRVTEEQRRVVEKLN(서열번호 323)

[0304] 4'-2'*

[0305] GTERKLLERSRRLQEESKRLLDEMAEIMRRIKKLLKKARGADEKVLDELRKIIERIRELLDRSRKIHERSEEIAYKEEGSEGSGSEGSGSDAYDLDRIVKEHRRLVEEQRELVEELEKLVRRQEDHRVDKKESHEILERLERIIRRSTRILTELEKLTDEFERRTR(서열번호 324)

[0306] 2*-1'

[0307] TREELLRENIELAKEHIEIMREILELLQKMEELLEKARGADEDVAKTIKELLRRLKEIIERNQRIAKEHEYIARERSGSEGSGSEGSGSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 325)

[0308] 1'-9

[0309] GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVEGSEGSGSEGSGTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR(서열번호 326)

[0310] 1'-9

[0311] DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVEGSEGSGSEGSGTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR(서열번호 457)

[0312] 일부 양태에서, 각 융합 단백질은 서열번호 302, 303, 306 내지 326, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 및 457의 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 독립적으로 포함하며, 여기서 302, 303, 306-326, 439, 441, 443, 445, 447, 449, 451, 453, 455, 및 457 중 임의의 아미노산 잔기 1 및 2에서 Glyser는 선택적인, 예컨대, 존재하지 않는다.

[0313] 다른 실시형태에서, 키트 또는 조성물은 제1 표적 및 제2 표적을 더 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 표적 및 제2 표적은 각각 독립적으로 화학식 X10-B10-Z10의 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서

[0314] (a) X10 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고;

[0315] (b) Z10 도메인은 1, 2 또는 3개의 알파 나선을 포함하는 비-천연 발생 폴리펩타이드이고;

[0316] (c) B10 도메인은 아미노산 링커이고,

[0317] 여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 표적 결합 계면에서 상호 작용하고, 여기서 표적 결합 계면은 X 도메인의 각 알파 나선 수소에서 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 상이한 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며, 여기서 표적 결합 계면은 복수의 소수성 잔기를 포함한다. 일 실시형태에서, 표적 결합 계면은 적어도 25%의 소수성 잔기를 포함한다. 다른 실시형태에서, 제1 표적 및 제2 표적에 대한 B10 도메인은 독립적으로 길이가 6 내지 12, 6 내지 11, 6 내지 10, 7 내지 12, 7 내지 11, 7 내지 10, 8 내지 12, 8 내지 11, 8 내지 10, 9 내지 12, 9 내지 11, 9 내지 10, 10 내지 12, 10 내지 11, 11 내지 12, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 또는 12개의 아미노산이다. 다른 실시형태에서, 제1 표적 및 제2 표적 단백질에서 X 도메인과 Z 도메인으로부터의 알파 나선의 조합된 수는 4이다. 추가의 실시형태에서,

[0318] (a) 제1 표적 및 제2 표적 각각의 X10 도메인은 2개의 알파 나선을 가지며, 제1 표적 및 제2 표적의 각각의 Z10 도메인은 2개의 알파 나선을 가지며; 또는

[0319] (b) 제1 표적 및 제2 표적 각각의 X10 도메인 또는 Z10 도메인 중 어느 하나는 1개의 알파 나선을 가지며, 나머지는 3개의 알파 나선을 가진다. 일 실시형태에서, 각각의 X10 도메인 및 각각의 Z10 도메인은 서열번호 1 내지 290, 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 X10 도메인은 융합 단백질의 X 도메인과 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, Z10 도메인은 융합 단백질의 Z 도메인과 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성한다. 일 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열(표 2에 나타낸 계면 잔기)에 비해 불변이다.

[0320] 다른 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 예를 들어, 하나 이상의 X10 및/또는 Z10 도메인에 연결된 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인을 더 포함하고, 여기서 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0321] 제6 양태에서, 본 개시내용은

[0322] (i) 샘플에 존재하는 제1 표적 및 제2 표적과 융합 단백질의 비공유 결합을 촉진하기 위한 조건 하에서 본원에 개시된 제5 또는 제6 양태의 실시형태 또는 실시형태의 조합의 융합 단백질을 생물학적 샘플과 접촉시키는 단계, 및

[0323] (ii) 생물학적 샘플에서 제1 표적 및/또는 제2 표적에 대한 하나 이상의 융합 단백질의 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다.

[0324] 검출 단계는 질량 분석법, 효모-2-하이브리드 검출, 기능성 분석, 또는 본 개시내용에 기초하여 당업자에게 명백한 임의의 다른 적합한 분석을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는, 결합을 검출하기 위한 임의의 적합한 수단을 포함할 수 있다. 일 실시형태에서, 방법은 생물학적 샘플에서 제1 표적 및 제2 표적에 대한 하나 이상의 융합 단백질의 협력적 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함한다. 본 실시형태는 다음의 실시예에서 더 상세히 설명되는 바와 같이 AND 게이트 논리에서 융합 단백질의 사용을 포함한다. 본원에 사용된, "협력적" 결합은 융합 단백질이 제2 표적에도 결합하지 않고 제1 표적에 결합할 수 없고, 융합 단백질이 제1 표적에 결합하지 않고 제2 표적에 결합할 수 없음을 의미한다.

[0325] 다른 실시형태에서, 방법은 생물학적 샘플에서 제1 표적 및 제2 표적에 대한 하나 이상의 융합 단백질의 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함한다. 본 실시형태는 다음의 실시예에서 더 상세히 설명되는 바와 같이 OR 게이트 논리에서 융합 단백질의 사용을 포함한다.

[0326] 다른 실시형태에서, 본 개시내용은:

[0327] (a) 생물학적 샘플을 적어도 두 개의 융합 단백질(여기서, 적어도 두 개의 융합 단백질의 각각은 화학식 X-B-

Z를 포함함)과 접촉시키는 단계, 여기서

[0328] 각각의 B는 독립적으로 폴리펩타이드 링커이고;

[0329] 각각의 X 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제1 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고;

[0330] 각각의 Z 도메인은 1, 2, 또는 3개 알파 나선을 포함하는 제2 비-천연 발생 폴리펩타이드를 포함하고, 여기서 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인으로부터 알파 나선의 조합된 수는 4, 5, 또는 6개이고; 여기서 X 도메인 및 Z 도메인은 결합 계면에서 상호 작용하고, 여기서 결합 계면은 각각의 X 도메인 알파 나선 중의 적어도 하나의 측쇄가 Z 도메인에서 알파 나선에서 측쇄와 결합하는 수소 결합 네트워크를 포함하며; 여기서

[0331] 제1 융합 단백질 중의 X 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0332] 제2 융합 단백질 중의 Z 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0333] 제1 표적 또는 제2 표적과 비공유 결합할 수 없는, 각 개별 융합 단백질 중의 X 도메인 및 Z 도메인은 복수의 융합 단백질 중의 상이한 융합 단백질의 X 또는 Z 도메인과 비공유 결합할 수 있다;

[0334] (b) 생물학적 샘플에서 제1 표적 및/또는 제2 표적에 대한 둘 이상의 융합 단백질의 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함하는 방법을 제공한다. 본 실시형태는 다음의 실시예에서 더 상세히 설명되는 바와 같이 2개 성분 AND 또는 OR 게이트 논리에서 융합 단백질의 사용을 포함한다.

[0335] AND 또는 OR 게이트 논리의 일 실시형태에서, 검출하는 단계는 생물학적 샘플에서 제1 표적 및 제2 표적에 대한 두 개 이상의 융합 단백질의 협력적 비공유 결합을 검출하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서,

[0336] (i) 제1 융합 단백질은 화학식 X1-B1-Z1을 가지며, 여기서 X1 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0337] (ii) 제2 융합 단백질은 화학식 X2-B2-Z2를 가지며, 여기서 Z2 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고; Z1 및 X2 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있다.

[0338] 추가의 실시형태에서,

[0339] (i) 제1 융합 단백질은 화학식 X1-B1-Z1을 가지며, 여기서 X1 도메인은 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0340] (ii) 제2 융합 단백질은 화학식 X2-B2-Z2를 가지며,

[0341] (iii) 적어도 두 개의 융합 단백질은 화학식 X3-B3-Z3의 제3 융합 단백질을 포함하며, 여기서 Z3 도메인은 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고; 여기서

[0342] (A) Z1 및 X2 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있고;

[0343] (B) Z2 및 X3 도메인은 서로 비공유 결합할 수 있다.

[0344] 다른 실시형태에서, X 도메인, Y 도메인, B 도메인, 및/또는 융합 단백질은 제4 및 제5 양태에서와 같이 본원에 개시된 임의의 실시형태 또는 실시형태의 조합에서 언급된 바와 같다. 일 실시형태에서, 융합 단백질 중 적어도 하나는 X 및/또는 Z 도메인 중 하나 이상에 연결된 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인을 포함하고, 검출 단계는 제1 표적 및/또는 제2 표적을 결합함으로써 유발되는 출력 신호를 검출하는 단계를 포함한다. 다른 실시형태에서, 검출 단계는 제1 표적 및 제2 표적의 협력적 비공유 결합에 의해 유발되는 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드로부터의 출력 신호를 검출하는 단계를 포함한다. 이러한 검출은 본원에 개시된 것들을 포함하지만 이에 한정되지 않는 검출될 출력 신호에 부분적으로 의존하는 임의의 적절한 수단에 의해 이루어질 수 있다. 검출될 출력 신호는 형광 활성, 기능 활성 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 적합한 출력 신호일 수 있다.

[0345] 임의의 적합한 효과기 폴리펩타이드 도메인은 의도된 용도에 적합한 것으로 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다.

[0346] 제7 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다

[0347] (a) 2개의 알파 나선을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0348] (b) 2개의 알파 나선을 포함하는 제2 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있고, 제2 폴리펩타이드는 제1 표적과 상이한 제2 표적과 비공유 결합할 수 있고; 여기서:

[0349] (i) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 대략 동일하고;

[0350] (ii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도 및 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도는 서로에 대한 제1 표적 및 제2 표적의 결합 친화도보다 크다.

[0351] 이 제7 양태의 조성물은 예를 들어 다음의 실시예에서 상세히 설명되는 바와 같이, NOR 게이트로서 사용될 수 있다.

[0352] 일 실시형태에서, 조성물은 제1 표적 및 제2 표적을 더 포함한다. 제1 표적 및 제2 표적은 의도된 용도에 적합한 임의의 표적일 수 있다. 비 제한적인 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 폴리펩타이드 또는 핵산을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인을 더 포함한다. 임의의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 의도된 용도에 적합한 것으로 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 표 1A 및 표 1B에 열거된 바와 같이 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열(표 2에 나타낸 계면 잔기)에 비해 불변이다.

[0353] 비 제한적이고 예시적인 일 실시형태에서,

[0354] (a) 제1 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다.

[0355] 9

[0356] GTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR(서열번호 3); 및

[0357] (b) 제2 폴리펩타이드는 서열번호 58의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다.

[0358] 10'

[0359] GSSADDVLEDILKIIRELIEILDQILSLLNQLLKLLRHGVPNAKKVVEKYKEILELYLQLVSLFLKIVKTHADAVSGKIDKKAEEEIKKEEEKIKEKLRQAKDILKKLQEEIDKTR(서열번호 58)

[0360] 비 제한적이고 예시적인 일 실시형태에서,

[0361] (a) 제1 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다.

[0362] 9

[0363] GTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR(서열번호 3); 및

[0364] (b) 제2 폴리펩타이드는 서열번호 362의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다.

[0365] 10'

[0366] SADDVLEDILKIIRELIEILDQILSLLNQLLKLLRHGVPNAKKVVEKYKEILELYLQLVSLFLKIVKTHADAVSGKIDKKAEEEIKKEEEKIKEKLRQAKDILKKLQEEIDKTR(서열번호 362)

[0367] 다른 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 각각 서열번호 1 내지 290로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하여, 단 제1 표적은 제1 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, 제2 표적은 제2 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성한다. 다른 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 각각 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 제1 표적은 제1 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, 제2 표적은 제2 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성한다. 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 폴리펩타이드 중의 이종이량체 A-B 쌍은 상기에 상세히 기재되어 있다(또한 도 16 참조). 일 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열(표 2에 나타낸 계면 잔기)에 비해 불변이다.

[0368] 이 제7 양태의 조성물은 NOR 논리 게이트를 디자인하는 것을 포함하여 임의의 적합한 목적으로 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은:

[0369] (a)생물학적 샘플을 본 개시내용의 제7 양태의 임의의 실시형태 또는 실시형태의 조합의 조성물과 접촉시키는 단계; 및

[0370] (b) 결합 시 효과기 폴리펩타이드의 작용에 의해 유발된 출력 신호를 검출하는 것과 같이, 샘플 중에서 제1 표적에 대하여 제1 폴리펩타이드의 결합 및 제2 표적에 대하여 제2 폴리펩타이드의 결합을 검출하는 단계;를 포함하는 방법을 제공한다. NOR 논리 게이트에서 본 개시내용의 제7 양태의 조성물의 사용에 대한 추가 세부 사항은 다음의 실시예에서 상세히 설명된다.

[0371] 제8 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다:

[0372] (a) 2개의 알파 나선을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0373] (b) 2개의 알파 나선을 포함하는 제2 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제2 폴리펩타이드에 비공유 결합할 수 있고, 제2 폴리펩타이드는 제1 표적과 상이한 제2 표적과 비공유 결합할 수 있고; 여기서:

[0374] (i) 제2 폴리펩타이드에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 크고;

[0375] (ii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 대략 동일하고;

[0376] (iii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도 및 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도는 서로에 대한 제1 표적 및 제2 표적의 결합 친화도보다 크다.

[0377] 이 제8 양태의 조성물은 예를 들어 다음의 실시예에서 상세히 설명되는 바와 같이, XNOR 게이트로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 제1 표적 및 제2 표적을 더 포함한다. 제1 표적 및 제2 표적은 의도된 용도에 적합한 임의의 표적일 수 있다. 비 제한적인 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 폴리펩타이드 또는 핵산을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인을 더 포함한다. 임의의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 의도된 용도에 적합한 것으로 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분

할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 표 1A 및 표 1B에 열거된 바와 같이 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열(표 2에 나타낸 계면 잔기)에 비교된다.

[0378] 비 제한적이고 예시적인 일 실시형태에서,

[0379] (a) 제1 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다

[0380] 9

[0381] GTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR(서열번호 3); 및

[0382] (b) 제2 폴리펩타이드는 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다.

[0383] 1' (b)

[0384] GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 42)

[0385] 비 제한적이고 예시적인 일 실시형태에서,

[0386] (a) 제1 폴리펩타이드는 서열번호 3의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다

[0387] 9

[0388] GTKEDILERQRKIIERAQEIHRRQQEILEELERIIRKPGSSEEAMKRMLKLLEESLRLLKELLELSEESAQLLYEQR(서열번호 3); 및

[0389] (b) 제2 폴리펩타이드는 서열번호 352의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다.

[0390] 1' (b)

[0391] DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 352)

[0392] 다른 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 각각 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 제1 표적은 제1 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, 제2 표적은 제2 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성한다. 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 폴리펩타이드 중의 이종이량체 A-B 쌍은 상기에 상세히 기재되어 있다(또한 도 16 참조). 일 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미

노산 잔기는 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열(표 2에 나타낸 계면 잔기)에 비해 불변이다.

[0393] 이 제8 양태의 조성물은 XNOR 논리 게이트를 디자인하는 것을 포함하여 임의의 적합한 목적으로 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은:

[0394] (a)생물학적 샘플을 제50항 내지 제56항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 단계; 및

[0395] (b) 결합 시 효과기 폴리펩타이드의 작용에 의해 유발된 출력 신호를 검출하는 것과 같이, 샘플 중에서 제1 폴리펩타이드와 제1 표적, 제2 폴리펩타이드와 제2 표적, 제1 폴리펩타이드와 제2 폴리펩타이드, 및 제1 표적과 제2 표적 사이의 결합 상호 작용을 검출하는 단계;를 포함하는 방법을 제공한다. XNOR 논리 게이트에서 본 개시내용의 제8 양태의 조성물의 사용에 대한 추가 세부 사항은 다음의 실시예에서 상세히 설명된다.

[0396] 제9 양태에서, 본 개시내용은 하기를 포함하는 조성물을 제공한다

[0397] (a) 4개의 알파 나선을 포함하는 제1 폴리펩타이드, 여기서 제1 폴리펩타이드는 제1 표적에 비공유 결합할 수 있고;

[0398] (b) 4개의 알파 나선을 포함하는 제2 폴리펩타이드, 여기서 제2 폴리펩타이드는 제1 표적과 상이한 제2 표적에 비공유 결합할 수 있고, 여기서:

[0399] (i) 제2 표적에 대한 제1 표적의 결합 친화도는 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도보다 크고;

[0400] (ii) 제1 표적에 대한 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도는 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 결합 친화도와 대략 동일하고; 그리고

[0401] (iii) 제1 표적에 대한 (A) 제1 폴리펩타이드의 결합 친화도 및 제2 표적에 대한 제2 폴리펩타이드의 (B) 결합 친화도의 합은 제1 표적 및 제2 표적의 결합 친화도보다 크다.

[0402] 이 제9 양태의 조성물은 예를 들어 다음의 실시예에서 상세히 설명되는 바와 같이, NAND 게이트로서 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 조성물은 제1 표적 및 제2 표적을 더 포함한다. 제1 표적 및 제2 표적은 의도된 용도에 적합한 임의의 표적일 수 있다. 비 제한적인 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 폴리펩타이드 또는 핵산을 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인을 더 포함한다. 임의의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 의도된 용도에 적합한 것으로 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 하나 이상의 효과기 폴리펩타이드 도메인은 핵산 결합 단백질, 전사 인자, 수용체 결합 단백질, 분할 효소, 막 수용체의 효과기 등을 포함하지만 이에 한정되지 않는 폴리펩타이드를 포함할 수 있다. 다른 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드는 표 1A 및 표 1B에 열거된 바와 같이 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다. 일 실시형태에서, 제1 폴리펩타이드 및/또는 제2 폴리펩타이드의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열(표 2에 나타낸 계면 잔기)에 비해 불변이다.

[0403] 비 제한적이고 예시적인 일 실시형태에서,

[0404] (a) 제1 폴리펩타이드는 서열번호 42의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다

[0405] 1' (b)

[0406] GSDDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 42)

[0407] (b) 제2 폴리펩타이드는 서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다.

[0408] 10

[0409] DHSRKLEEILDRLRKHVKRLLEHLRELLSLVKENPEDKDLVEVLELSLAILRRSLEAVEAFLKSVTKKDPDDEDLRRKADEIRKEVEEIKKSLAEVEKEIYK LK(서열번호 57)

[0410] 비 제한적이고 예시적인 일 실시형태에서,

[0411] (a) 제1 폴리펩타이드는 서열번호 352의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다

[0412] 1' (b)

[0413] DDKELDKLLDTLEKILQTATKIIDDANKLLEKLRRSERKDPKVVETYVELLKRHEKAVKELLEIAKTHAKKVE(서열번호 352)

[0414] (b) 제2 폴리펩타이드는 서열번호 57의 아미노산 서열을 갖는 것을 포함하지만, 여기에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함한다.

[0415] 10

[0416] DHSRKLEEILDRLRKHVKRLLEHLRELLSLVKENPEDKDLVEVLELSLAILRRSLEAVEAFLKSVTKKDPDDEDLRRKADEIRKEVEEIKKSLAEVEKEIYK LK(서열번호 57)

[0417] 다른 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적은 각각 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494로 이루어진 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함하지만 이에 한정되지 않는 군으로부터 선택되는 폴리펩타이드의 전장과 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한 폴리펩타이드를 포함하고, 단 제1 표적은 제1 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성하며, 제2 표적은 제2 폴리펩타이드와 이종이량체 (a-b) 쌍을 형성한다. 서열번호 1 내지 290 및 331, 332, 334, 336 내지 422, 424, 426, 428, 430, 432, 434, 436, 438, 440, 442, 444, 446, 448, 450, 452, 454, 456, 458 내지 460, 462, 464, 466, 468, 470, 472, 474, 476, 478, 480, 482, 484, 486, 488, 490, 493, 및 494의 폴리펩타이드 중의 이종이량체 A-B 쌍은 상기에 상세히 기재되어 있다(또한 도 16 참조). 일 실시형태에서, 제1 표적 및/또는 제2 표적의 정의된 계면 위치에서 적어도 20%, 25%, 30%, 35%, 40%, 45%, 50%, 55%, 60%, 65%, 70%, 75%, 80%, 85%, 90%, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100%의 아미노산 잔기는 참조 폴리펩타이드 아미노산 서열(표 2에 나타낸 계면 잔기)에 비교된다.

[0418] 이 제9 양태의 조성물은 NAND 논리 게이트를 디자인하는 것을 포함하여 임의의 적합한 목적으로 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 본 개시내용은:

[0419] (a)생물학적 샘플을 제60항 내지 제66항 중 어느 한 항의 조성물과 접촉시키는 단계; 및

[0420] (b) 결합 시 효과기 폴리펩타이드의 작용에 의해 유발된 출력 신호를 검출하는 것과 같이, 샘플 중에서 제1 폴리펩타이드와 제1 표적, 제2 폴리펩타이드와 제2 표적, 및 제1 표적과 제2 표적 사이의 결합 상호 작용을 검출하는 단계;를 포함하는 방법을 제공한다.

[0421] 본 출원 전반에 걸쳐 사용된 용어 "폴리펩타이드"는 서브 유닛 아미노산의 서열을 지칭하기 위해 가장 넓은 의미로 사용된다. 본 발명의 폴리펩타이드는 L-아미노산, D-아미노산 (생체 내에서 L-아미노산 특이적 프로테아제에 내성이 있음), 또는 D- 및 L-아미노산의 조합을 포함할 수 있다. 본원에 기재된 폴리펩타이드는 화학적으로 합성되거나 재조합적으로 발현될 수 있다. 폴리펩타이드는 PEG화, HES화, PAS화, 글리코실화와 같은 생체 내 증가된 반감기를 촉진하기 위해 다른 화합물에 연결될 수 있거나 Fc-융합으로서 또는 탈면역화된 변이체에서 생성될 수 있다. 이러한 연결은 당업자에 의해 이해되는 바와 같이 공유 또는 비공유일 수 있다.

[0422] 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, 본 발명의 폴리펩타이드는 본 발명의 폴리펩타이드에 존재하지 않는 N-말단, C-말단 또는 양쪽 모두에서 추가 잔기를 포함할 수 있고; 이러한 추가 잔기는 참조 폴리펩타이드에 대한 본 발명의 폴리펩타이드의 백분율 동일성을 결정하는 데 포함되지 않는다.

[0423] 상기 언급된 바와 같이, 본 발명의 폴리펩타이드는 N-말단, C-말단 또는 양쪽 모두에 추가 잔기를 포함할 수 있다. 이러한 잔기는 검출 태그(즉: 형광 단백질, 항체 에피토프 태그 등), 링커, 치료제, 정제 목적에 적합한 리간드(His 태그 등), 국소화를 유도하는 리간드, 및 폴리펩타이드에 기능성을 추가하는 펩타이드 도메인을 포함

하지만 이에 한정되지 않는 의도된 용도에 적합한 임의의 잔기일 수 있다.

[0424] 제10 양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 실시형태 또는 실시형태의 조합의 폴리펩타이드, 단백질, 융합 단백질, 스캐폴드 또는 디자인 성분을 인코딩하는 핵산을 제공한다. 핵산 서열은 단일 가닥 또는 이중 가닥 RNA 또는 게놈 또는 cDNA 형태의 DNA, 또는 DNA-RNA 하이브리드를 포함할 수 있으며, 이들 각각은 화학적으로 또는 생화학적으로 변형된, 비-천연 또는 유도체화된 뉴클레오타이드 염기를 포함할 수 있다. 이러한 핵산 서열은 폴리 A 서열, 변형된 코작(Kozak) 서열, 및 에피토프 태그를 인코딩하는 서열, 수출 신호(export signals), 및 분비 신호, 핵 국소화 신호, 및 원형질막 위치 신호(plasma membrane localization signals)를 포함하지만 이에 한정되지 않는 인코딩된 폴리펩타이드의 발현 및/또는 정제를 촉진하는 데 유용한 추가 서열을 포함할 수 있다. 본원의 교시에 기초하여, 어떤 핵산 서열이 본 개시내용의 폴리펩타이드를 인코딩할 지가 당업자에게 명백할 것이다.

[0425] 제11 양태에서, 본 개시내용은 제어 서열에 작동 가능적으로 연결된 본 개시내용의 하나 이상의 핵산을 포함하는 발현 벡터를 제공한다. "발현 벡터"는 핵산 코딩 영역 또는 유전자를, 유전자 생성물의 발현에 영향을 줄 수 있는 임의의 제어 서열에 작동적으로 연결하는 벡터를 포함한다. 본 개시내용의 핵산 서열에 작동적으로 연결된 "제어 서열"은 핵산 분자의 발현에 영향을 줄 수 있는 핵산 서열이다. 제어 서열은, 이들 제어 서열이 이의 발현을 지향시키도록 기능하는 한, 핵산 서열과 인접해 있을 필요는 없다. 그러므로, 예를 들어, 전사되었으나 아직 번역되지 않은 개입 서열은 프로모터 서열과 핵산 서열 사이에 존재할 수 있고, 프로모터 서열은 여전히 코딩 서열에 "작동적으로 연결되어" 있는 것으로 여겨질 수 있다. 다른 이러한 제어 서열은 폴리아데닐화 신호, 종결 신호, 및 리보솜 결합 부위를 포함하지만 이들에 한정되는 것은 아니다. 이러한 발현 벡터는 플라스미드 및 바이러스 기반의 발현 벡터를 포함하지만 이에 한정되지 않는 임의의 유형일 수 있다. 포유류 시스템에서 개시된 핵산 서열의 발현을 유도하는 데 사용되는 제어 서열은 구성적(CMV, SV40, RSV, 액틴, EF를 포함하지만 이에 한정되지 않는 다양한 프로모터 중 임의의 프로모터에 의해 유도됨)일 수 있거나 유도적(테트라사이클린, 엑디손, 스테로이드-반응성을 포함하지만 이에 한정되지 많는 다수의 유도적 프로모터 중 임의의 프로모터에 의해 유도됨)일 수 있다. 발현 벡터는 에피솜으로서 또는 숙주 염색체 DNA 내로의 통합에 의해 숙주 유기체에서 복제 가능해야 한다. 다양한 실시형태에서, 발현 벡터는 플라스미드, 바이러스 기반 벡터 또는 임의의 다른 적합한 발현 벡터를 포함할 수 있다.

[0426] 제12 양태에서, 본 개시내용은 본원에 개시된 임의의 실시형태 또는 실시형태의 조합의 하나 이상의 핵산, 발현 벡터, 폴리펩타이드, 단백질, 이종이량체 단백질, 및/또는 단백질 스캐폴드를 포함하는 세포를 제공한다. 핵산 또는 발현 벡터는 에피솜 또는 염색체 통합될 수 있다. 원핵 또는 진핵 세포와 같은 임의의 적합한 세포 유형이 사용될 수 있다. 세포는 본 개시내용의 발현 벡터를 혼입시키기 위해 박테리아 형질전환, 칼슘 포스페이트 공동-침전, 전기천공, 또는 리포솜 매개-, DEAE 덱스트란 매개-, 다중양이온성(polycationic) 매개-, 또는 바이러스 매개 형질감염을 포함하지만 이에 한정되지 않는 기법을 사용하여 일시적으로 또는 안정적으로 조작될 수 있다.

[0427] 또한, 본 개시내용은 본원에 개시된 폴리펩타이드, 융합 단백질, 단백질, 이종이량체 등 (폴리펩타이드로 총괄적으로 지칭됨)을 생성하는 방법을 제공한다. 일 실시형태에서, 방법은 (a) 폴리펩타이드의 발현에 도움이 되는 조건 하에 본 개시내용의 본 양태에 따른 숙주를 배양하는 단계, 및 (b) 선택적으로, 발현된 폴리펩타이드를 회수하는 단계를 포함한다. 발현된 폴리펩타이드는 세포-무함유 추출물로부터 회수될 수 있거나, 배양 배지로부터 회수될 수 있다. 다른 실시형태에서, 방법은 폴리펩타이드를 화학적으로 합성하는 단계를 포함한다.

[0428] **실시예 1직교 단백질 이종이량체의 디자인**

[0429] **요약:** 여기서, 본 발명자들은 광범위하고 모듈화된 매립 수소 결합 네트워크를 사용하여 이종이량체 상호 작용 특이성을 달성할 수 있음을 보여준다. 본 발명자들은 크릭 생성 방정식을 사용하여 중심 축 주위에 다양한 정도의 슈퍼코일링을 가진 수백만의 4개의 나선형 백본을 생성하고, 광범위한 수소 결합 네트워크를 수용하는 것을 식별하고, 짧은 루프로 연결된 나선 쌍을 디자인하고 나머지 서열을 최적화한다. 대장균에서 발현된 97개의 디자인 중 65개는 구성 이종이량체를 형성했으며, 4개 디자인의 결정 구조는 계산 모델과 밀접하게 일치하고 디자인된 수소 결합 네트워크를 확인하였다. 세포에서 6개의 이종이량체 세트가 완전히 직교하는 것으로 밝혀졌으며, 16개의 이종이량체 디자인에서 32개의 사슬을 혼합하고 5 M GdnHCl에서 변성하고 재어닐링 한 후 대부분의 상호 작용이 디자인된 동족 쌍 사이에 있었다. 직교 단백질 이종이량체를 디자인하는 능력은 합성 생물학을 위한 정교한 단백질 기반 제어 논리를 가능하게 하며, 자연이 프로그래밍 가능한 생체 분자 상호 작용 양식에 대한 가능성을 완전히 탐구하지 않았음을 보여준다. 모듈형 수소 결합 네트워크를 포함하는 수소 결합 네트워크는 본원에 인용되어 포함된 공개 특허 출원 번호 WO2017173356에 기재되어 있다.

[0430] 단백질-단백질 및 단백질-펩타이드 상호 작용의 직교 세트는 생물학적 시스템에서 중요한 역할을 한다. 서열 재디자인에 의한 새로운 특이성을 생성하는 것은 어려웠으며 종종 난잡한 결합을 초래하였다. 본 발명자들은 비대칭 매립 수소 결합 네트워크를 규칙적으로 반복되는 백본 구조에 통합함으로써 디자인된 이종이량체의 대규모 세트를 생성할 수 있다고 가정하였다. 본 발명자들은 각 단량체가 4개의 나선형 백본으로부터 시작하는 나선-회전-나선인 나선형 번들 이종이량체를 생성하였다. 4개의 나선 각각에 대해, 본 발명자들은 나선 위상($\Delta\phi_1$), 슈퍼코일 반경(R) 및 Z 축을 따라 오프셋(Z 오프셋)(도 1a)을 철저히 샘플링하여, 나선의 슈퍼코일 위상은 0, 90, 180 또는 270도로 한정하고, 슈퍼코일 트위스트(ω_0) 및 나선 트위스트(ω_1)는 두 개 층 왼손꼬임 슈퍼코일(ω_0 = -2.85 및 ω_1 = 102.85), 또는 5개 층 꼬이지 않은 번들(ω_0 = 0 및 ω_1 = 100) 중 어느 하나에 대한 이상적인 값으로 한정하였다(도 5a 및 도 5b). 이는 반대 나선의 평행 및 역 평행 방향 양쪽 모두에 대해 꼬이지 않은 2천 7백만 개와 왼손꼬임 6천만 개의 슈퍼코일된 백본을 산출하였다(도 1의 B).

[0431] DNA 염기쌍에 해당하는 모듈형 수소 결합 네트워크를 식별하기 위해, Rosetta™ HBNet [21]을 사용하여 각 백본의 중앙 반복 단위에 매립 수소 결합 네트워크를 디자인하고, 모든 중(重)원자 공여체와 수용체가 수소 결합에 참여하고 4개의 나선을 모두 연결하는 적어도 4개의 측쇄 잔기를 포함하는 2251개의 수소 결합 네트워크를 얻었다(도 1의 C; 도 6, 표 6). 그런 다음, 본 발명자들은 각 백본에서 이러한 수소 결합 네트워크의 기하학적으로 호환성인 모든 배치(도 1의 D), 적어도 두 개의 네트워크를 수용하는 선택되는 백본, 및 짧은 루프로 연결된 나선쌍을 식별하였다(도 1의 E). 저 에너지 서열은 수소 결합 네트워크가 고정된 채로 유지되는 RosettaDesign™.[22] 계산을 사용하여 식별되었다. 완전히 만족된 수소 결합 네트워크와 촘촘한 소수성 패킹을 가진 디자인은 단량체의 동종이량체화를 싫어하는(disfavor) C2 대칭을 가진 네트워크를 갖는 것을 제외하고 실험적 특성화를 위해 선택되었다. 디자인된 이종이량체(DHD)는 단량체가 a 또는 b로 표시된 숫자로 지칭된다; 예를 들어, DHD15_a는 디자인 DHD15의 단량체 "a"를 지칭한다.

표 6: 체계적인 검색 중 각 수소 결합 네트워크를 관찰하는 빈도.

HBNet 조성물	빈도	백분율(%)
(S/T)2Q1Y1	13954	3.87071362
(S/T)3Q1	9959	2.76253669
(S/T)2D1H1	8452	2.34450849
(S/T)1Q2Y1	7603	2.10900356
(S/T)1D1Q1Y1	7359	2.04132016
(S/T)3D1	6332	1.75643963
(S/T)3D1Q1	5525	1.53258512
(S/T)1D1Q3	5071	1.40664962
(S/T)1D1Q2	5062	1.4041531
(S/T)2N1Y1	5046	1.39971484
(S/T)1N1Q1Y1	4921	1.36504097
(S/T)2H2	4683	1.29902192
(S/T)2H1Q1	4572	1.26823152
(S/T)3H1	3955	1.09708129
(S/T)2D1Q2	3946	1.09458477
(S/T)1D1N1Q2	3862	1.07128393
(S/T)3N1	3783	1.04937005
(S/T)2D1Y1	3762	1.04354484
(S/T)2D1Q1	3669	1.01774747
(S/T)1D1H1Q1	3653	1.01330922
(S/T)1D1Q1W1	3409	0.94562582
(S/T)1D1Q2Y1	3342	0.92704063
(S/T)2Q3	3111	0.86296331
(S/T)2D1N1Q1	2999	0.83189552
(S/T)2Q2Y1	2850	0.79056427
(S/T)1D1W1Y1	2849	0.79028688
(S/T)2N1Q2	2741	0.76032865
(S/T)2D1Q1Y1	2723	0.75533562
(S/T)1D1N1Q1Y1	2684	0.74451737
(S/T)2Q1W1	2641	0.73258956
(S/T)2H1N1Q1	2591	0.71872001
(S/T)2Q2	2582	0.71622349
(S/T)2N1Q1	2554	0.70845654
(S/T)2D1W1	2467	0.68432353
(S/T)2H1N1	2377	0.65935834
(S/T)4Q1	2305	0.63938619
(S/T)1N1Q2Y1	2296	0.63688967
(S/T)1D2Q2	2285	0.63383837
(S/T)2D1H1Q1	2276	0.63134185
(S/T)2D1Q1W1	2267	0.62884533
(S/T)1H1Q1Y1	2222	0.61636274
(S/T)1D1N1Q1	2207	0.61220187
(S/T)2H1Y1	2150	0.59639059
(S/T)1D1N1Y1	2109	0.58501756
(S/T)1Q1Y2	1962	0.54424109
(S/T)1H1Q2	1957	0.54285413
(S/T)1Q1W1Y1	1954	0.54202196
(S/T)2N1Q1Y1	1935	0.53675153
(S/T)3H1Q1	1901	0.52732024
(S/T)1D1H1W1	1879	0.52121764

[0432]

[0433]

[0434] 97개의 선택된 디자인 중 94개는 Ni-친화성 크로마토그래피(단 하나의 단량체만 헥사히스티딘 태그를 함유함)에 의해 공동 정제되는 두 개 단량체와 함께 대장균에서 양호하게 발현되었다. 85/94의 경우 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에서 관찰된 우성종은 예상 크기를 가졌다(도 1의 F). CD 분광법을 특징으로 하는 세 개 디자인은 모두 알파 나선이고 95℃에서 안정한 것으로 밝혀졌다(도 1의 G, 도 6). 디자인에 대한 서열 및 기타 정보는 표

1A 및 표 1B(상기)에 제공된다.

[0435] 본 발명자들은 상이한 나선 반복 단위에서 수소 결합 네트워크를 순열하고 백본 연결성을 순열함으로써 이종이량체 세트가 확장될 수 있는 정도를 탐색하였다. 각 고유 네트워크에 문자를 할당하면, DHD37_XBBA는 제2, 제3 및 제4 반복 단위가 수소 결합 네트워크 B, B, 및 A를 가지며, 제1 헵타드는 코어에 독점적으로 소수성 잔기가 있는 변형을 나타내는 반면에 DHD103_1:423은 하나의 단량체가 DHD103의 제1 나선으로 이루어지고 다른 단량체는 나선 2 내지 4로 이루어지는 이종이량체를 나타낸다(도 7). 14개의 수소 결합 네트워크 치환(permuted) 변이체 중 13개 및 10개의 "3 + 1"백본 치환 이종이량체(5개의 시작 "2 + 2" 이종이량체에서 생성됨) 중 9개가 SEC에서 단일 피크로 실행되었다.

[0436] 44개의 디자인에 대해 수집된 SAXS 스펙트럼은 디자인 모델과 일치하였다(도 1h, 도 2f 내지 도 2h,). DHD131, DHD37_1:234, DHD127 및 DHD15의 X-선 결정 구조는 0.95 내지 1.7 Å 범위의 디자인 모델에 대한 백본 Cα 원자 RMSD를 가졌다. DHD131(세린 2개, 아스파라긴, 티로신 및 트립토판 포함)의 광범위한 5개 잔기 매립 수소 결합 네트워크는 결정 구조에서 거의 동일하며 상호 작용을 연결하는 추가 물 분자가 있다(도 2a). 동종이량체를 입체적으로 싫어하는 매립된 히스티딘과 티로신 방향족 측쇄를 함유하는, DHD37_1:234에서 디자인된 두 개의 수소 결합 네트워크는 결정 구조와 밀접하게 일치한다(도 2b). DHD127에서 두 개 수소 결합 네트워크 중의 히스티딘은 디자인 모델(도 2c)과 상이한 로타머(rotamer)를 채택하여 물 분자와 수소 결합을 만든다. pH 7.0에서 DHD15의 결정 구조는 디자인 모델(도 2d)과 유사한 반면에 pH 6.5에서 구조는 도메인-스왑된(domain-swapped) 이종사량체 형태이다.

[0437] 본 발명자들은 가요성 링커를 통해 두 개의 상이한 이종이량체로부터 각각 하나의 단량체를 융합하고 각 쌍의 나머지 두 단량체가 융합에 의해 결합될 수 있는지 테스트하여 세 개의 유도된 이량체화 시스템을 구축하였다(도 3a). 각각의 경우에, Ni-NTA 크로마토그래피에 의해 세 개 성분이 공동 정제된다(하나의 단량체는 헥사히스티딘 태그를 가짐); DNA 결합 도메인(DBD) 및 전사 활성화 도메인(AD)에 융합된 두 개의 상이한 이종이량체로부터 단량체를 사용한 효모 2-하이브리드 분석(Y2H)에서 별개의 폴리펩타이드 사슬로서 이종이량체화기 융합의 발현은 배경에 걸쳐 신호를 상당히 증가시켰다(도 3b).

[0438] 본 발명자들은 가요성 링커(도 3c)를 통해 3개의 DHD의 단량체 사슬 "a" 서브유닛을 공유적으로 연결하고, 이 "스캐폴드"와 3개의 별개의 사슬 "b" 단량체(하나는 헥사히스티딘 태그가 있는 단량체)를 대장균에서 공동 발현시켰다. 스캐폴드 플러스 단량체 어셈블리는 95℃에서 안정하고 4 M의 구아니딘 변성 중간점을 갖는다(도 9).

[0439] 기하학적으로 일치하는 수소 결합 상호 작용없이 매립하는 데 에너지적으로 비용이 많이 드는 많은 극성기를 가진 인터페이스를 생성함으로써, 본 발명의 디자인 프로토콜은 비 동족 상호 작용을 암시적으로 싫어한다(비 동족 상호 작용을 싫어하는 명시적 네거티브 디자인은 가능한 많은 수의 오프-타겟(off-target) 바인딩 모드를 고려할 때 계산적으로 다루기 어렵다). 24개의 디자인의 경우, Y2H에서 DBD 및 AD에 융합된 두 개 파트너와의 강력한 상호 작용이 관찰되었지만 어느 하나의 파트너가 양쪽 도메인에 융합되었을 때는 그렇지 않았다; 동종이량체가 아닌 디자인된 이종이량체는 세포에서 형성된다(도 4a). 12개의 이들 디자인에서 24개의 단량체는 전체 Y2H 실험에서 교차되었다; 상호 작용은 모든 동족 쌍에 대해 관찰되었으며, 552개의 가능한 비 동족 상호 작용 중 27개가 관찰되었다(도 9). 직교성은 8개의 DHD 서브세트에 대해 더 높았다; 240개의 가능한 비 동족 상호 작용 중 4개만 관찰되었다(도 4b; 상호 작용하는 극성 잔기는 도 10에 개략적으로 묘사됨). 융합되지 않은 단량체의 공동 발현은 오프-타겟 상호 작용을 제거하였다(도 4c); 동족 상호 작용은 비 동족 상호 작용보다 명백히 강하다.

[0440] 본 발명의 결과는 단일 반복 백본으로 구성된 무한한 세트의 직교 이종이량체 생체분자의 도메인이 핵산에 한정되지 않음을 보여준다. 상호 작용 특이성은 도 2a에서 완전히 연결된 TYR-SER-TRP-ASN-SER(서열번호 333) 결정학적으로 확인된 네트워크와 같은 광범위한 매립 수소 결합 네트워크로부터 발생하며, 디자인된 인터페이스에서 잔기 크기의 이질성(도 9d 내지 도 9i), 왓슨-크릭 염기 쌍 특이성에 대한 입체 효과의 기여와 유사하다. 융합된 단량체 시스템(도 3의 유도된 이량체화기 및 스캐폴드)의 특이성 유지와 함께 본 발명의 대규모 세트의 직교 상호 작용과 동족 상호 작용 경쟁 실험(도 4c)에 의해 도시된 상호 작용 강도 계층 구조는 비 제한적인 예로서, 현재 핵산 기반 회로보다 더 빠른 응답 시간과 신호 입력 및 출력과의 더 양호한 통합을 갖는 단백질 기반 세포 제어 회로를 준비하는 데 사용될 수 있다.

[0441] **실시예 1에 대한 방법**

[0442] **계산 디자인**

[0443] **1. 매개변수적 나선형 백본의 체계적인 샘플링**

[0444] 본 발명자들은 크릭 코일된-코일 매개변수[5]의 일반화를 사용하여 동일한 축을 중심으로 슈퍼코일된 이종이량체의 4개 나선을 모두 독립적으로 샘플링했다. 슈퍼코일 꼬임(ω_0)과 나선형 꼬임(ω_1)이 결합되었고 이상적인 값은 나선 사이에서 ω_0와 ω_1이 일정하게 유지된 채로 사용되었다[20]. 왼손꼬임 슈퍼코일은 ω_0 = -2.85 및 ω_1 = 102.85에서 발생하고 ω_0 = 0 및 ω_1 = 100에서 슈퍼코일이 없는 직선 번들이다. 나선에 대한 슈퍼코일 위상($\Delta\phi_0$)은 각각 0°, 90°, 180° 및 270°에서 고정되었다. 제1 나선에 대한 Z 축을 따른 오프셋(Z 오프셋)은 기준점으로 0으로 고정되었으며 나머지 나선은 1.51 Å의 단차 크기로 -1.51 Å에서 1.51 Å까지 독립적으로 샘플링되었다. 모든 나선은 10°의 단차 크기로 0°로부터 90°까지 독립적으로 나선형 위상($\Delta\phi_1$)을 샘플링하였다. 180°의 $\Delta\phi_0$ 간격을 갖는 나선 중 두 개는 Z 축(R)에서 5 Å에서 8 Å까지의 반경을 샘플링한 반면, 다른 두 개는 모두 1 Å의 단차 크기로 7 Å에서 10 Å까지 샘플링하였다. 각 나선은 5개의 헵타드 반복을 수용하기 위해 35개의 잔기를 갖도록 설정된다. 반경 샘플링의 중복 영역에서 과잉의 샘플 포인트를 제거한 후, 슈퍼코일된 나선형 번들은 6천만 개 초과의 고유한 백본을 함유하였고, 직선의 나선형 번들은 2천 7백만 개 초과의 고유한 백본을 함유하였다.

[0445] **2. HBNet 검색**

[0446] 매개변수적으로 생성된 각 백본에 대해, HBNet™[21]을 사용하여 4개의 나선 모두를 연결하고, 수소 결합에 기여하는 적어도 4개의 측쇄를 함유하고, 모든 중원자 공여체와 수용체를 만족시키고, 분자간 계면에 걸쳐 있는 수소 결합 네트워크에 대한 중간 헵타드를 검색하였다. HBNet™ 검색 중에는 대칭이 적용되지 않았다. 매립 계면 위치의 경우, 하전되지 않은 극성 아미노산만 고려되었다; 단백질 코어와 표면의 경계에 있는 잔기의 경우 모든 극성 아미노산이 고려되었다. 후속 Rosetta™ 디자인 계산을 수행하여 소수성 패킹을 최적화했으며, HBNet™의 원자 쌍 제한을 새로 식별된 수소 결합 네트워크에 적용하였다. 최종적으로, 수소 결합 잔기에 대한 원자 쌍 제약 없이 최소화 단계 및 측쇄 재포장 단계를 수행하여 제약 조건의 부재 시 네트워크가 얼마나 잘 유지되는지 평가하였다. 중간 헵타드에서 최대 5개의 알라닌이 있고 매립된 만족스럽지 않은 극성 중원자가 없는 디자인이 다운스트림 디자인을 위해 선택되었다.

[0447] **3. HBNets™와 헵타드 스태킹의 조합 생성**

[0448] 이 단계의 목적은 적어도 2개의 HBNets™을 수용할 수 있는 5개의 헵타드 백본(전체 백본)을 식별하는 것이다. 하나의 헵타드 백본과 전체 백본을 별도로 생성하는 대신, 하나의 헵타드 백본에서 HBNets™을 검색하고 이를 모든 전체 백본에 정렬하는 대신, 본 발명자들은 모든 전체 백본에 대해 중간 헵타드에서 HBNets™을 단순히 검색하고, 중간 헵타드를 추출하며 이를 모든 전체 백본에 정렬하면 헵타드 스태킹 방법이 동일하게 유지된다고 추론하였다. 따라서 본 발명자들은 HBNets™을 함유하는 중간 헵타드를 추출하고, 사슬 순서의 모든 변형을 생성하고, TMalign을 사용하여 중간 헵타드를 전체 백본에 쌍으로 정렬하였다[30]. 0.3 미만의 평균 제곱근 편차(RMSD)를 갖는 모든 정렬이 식별되었으며, 위해 적어도 2개의 중간 헵타드를 수용할 수 있는 전체 백본이 최종 디자인을 선택되었다.

[0449] **4. 매개변수적 나선형 백본 연결**

[0450] 나선형 백본은 짧은 2 내지 5개의 잔기 루프와 연결되어 각 루프의 RMSD가 0.4 RMSD 미만으로 네이티브 단백질에서 9개의 잔기 스트레치가 된다. 나선 사이의 거리와 방향성은 루프를 연결할 수 있는 것을 제한한다, 따라서, 본 발명의 폐쇄(closure)는 나선을 최대 3개의 잔기까지 확장 및 축소한다. 이후, 본 발명자들은 PDB의 모든 짧은 루프를 제1 및 마지막 두 개의 나선형 잔기에 중첩한다. 최저 stub-RMSD를 가진 루프는 Rosetta™ 스코어 기능을 사용하여 나선형 종말점에 대해 최소화되어 거의 완벽한 폐쇄를 확보한다. 루프 품질은 PDB에서 가장 가까운 9개의 스트레치까지 RMSD로 거리를 측정하여 평가된다. 최저 RMSD를 갖는 루프가 해답으로 반송된다. 본 발명자들은 이 절차를 반복하여 모든 나선을 연결하고 최저 RMSD를 갖는 해답을 보고한다.

[0451] **5. 디자인 계산**

[0452] 백본은 Rosetta™에서 카레테시안(Cartesian) 공간 최소화를 사용하여 정규화되어 헵타드 스태킹으로 유도된 비틀림 변형을 완화하였다. 수소 결합 네트워크 잔기를 제한하면서 소수성 패킹을 최적화하기 위해 반발 에너지에 대한 중량을 증가시키면서 Rosetta™ 패킹 라운드를 2회 연속 수행하였다. FastDesign 단계는 2차 구조 모양 상보성을 최적화하는 동시에 단백질 코어에서 최대 8%의 알라닌, 3개의 메티오닌 및 3개의 페닐알라닌을 허용하는 데 일반 Monte Carlo(몬테 카를로) 무버(mover) 내에서 순차적으로 사용되었다. 원자 쌍 제약없이 HBNets의 움직임을 식별하기 위한 최소화 및 측쇄 재포장의 마지막 단계는 단계 2에서 기재된 것과 동일하다.

[0453] **6. 디자인을 평가하는 데 사용되는 선택 기준 및 측정 기준(metrics)**

[0454] 디자인은 하기 기준에 따라 선택되었다: 800 Å 초과의 결합 시 극성 표면적 변화(dSASA_polar); 0.65 초과의 2차 구조 모양 상보성(ss_sc) 스코어; -1.4 미만의 HBNets 주변의 홀 스코어; 매립된 만족스럽지 않은 중원자가 없음; 단량체 당 적어도 하나의 매립된 부피가 큰 극성 측쇄. 이후, 선택된 디자인을 소수성 측쇄의 양호한 패킹, 특히 이소류신, 류신 및 발린의 맞물림(interdigitation)에 대해 시각적으로 검사하였다. OD280을 기록하여 단백질 농도 측정을 돕기 위해 표면 티로신은 비 간섭 위치에 추가되었다. 일부 디자인에 대한 표면 전하 잔기는 이론적 등전점을 버퍼 pH에서 멀리 이동시키기 위해 재디자인 되었다.

[0455] **RMSD 계산**

[0456] 결정 구조와 해당 디자인 모델은 모든 중원자를 사용하여 TMalign으로 중첩되었다. 이 정렬로부터 RMSD는 모든 알파-탄소 원자와 또한 수소 결합 네트워크 잔기의 중원자에 걸쳐 계산되었다.

[0457] **로지스틱 회귀**

[0458] 필터 값이 보고된 Rosetta™에서 다양한 필터를 사용하여 디자인에 먼저 스코어를 매겼다. 계산 메트릭과 실험 관찰 간의 상관 관계를 찾는 데 실험 결과와 Rosetta™ 필터 값을 로지스틱 회귀 분석 방법 [31]에 입력으로 사용하였다.

[0459] **시각화 및 도면**

[0460] 도면에 대한 모든 구조 이미지는 PyMOL [32]를 사용하여 생성되었다.

[0461] **버퍼 및 배지 레시피**

[0462] TBM-5052: 1.2% [wt/vol] 트립톤, 2.4% [wt/vol] 효모 추출물, 0.5% [wt/vol] 글리세롤, 0.05% [wt/vol] D-글루코스, 0.2% [wt/vol] D-락토스, 25 mM Na2HPO4, 25 mM KH2PO4, 50 mM NH4Cl, 5 mM Na2SO4, 2 mM MgSO4, 10 μM FeCl3, 4 μM CaCl2, 2 μM MnCl2, 2 μM ZnSO4, 400 nM CoCl2, 400 nM NiCl2, 400 nM CuCl2, 400 nM Na2MoO4, 400 nM Na2SeO3, 400 nM H3BO3

[0463] 용해 버퍼: 20 mM Tris, 300 mM NaCl, 20 mM 이미다졸, 실온에서 pH 8.0

[0464] 세척 버퍼: 20 mM Tris, 300 mM NaCl, 30 mM 이미다졸, 실온에서 pH 8.0

[0465] 용출 버퍼: 20 mM Tris, 300 mM NaCl, 250 mM 이미다졸, 실온에서 pH 8.0

[0466] 버퍼 W: 100 mM Tris-HCl pH 8.0, 150 mM NaCl 및 1 mM EDTA

[0467] 버퍼 E: 2.5 mM D-데스티오비오틴(desthiobiotin)을 함유하는 버퍼 W

[0468] TBS 버퍼: 20 mM Tris pH 8.0, 100 mM NaCl

[0469] **합성 유전자의 제작**

[0470] 이종이량체의 발현을 위해, 양쪽 단량체를 리보솜 결합 서열(GAAGGAGATATCATC; 서열번호 327)에 의해 분리된 동일한 플라스미드에서 인코딩하였다. 합성 유전자를 Genscript 사(미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재)로부터 주문하고 NdeI와 XhoI 부위 사이에 삽입된 pET21-NESG 대장균 발현 벡터에 전달하였다. pET21-NESG 구조물에 대해, 헥사히스티딘 태그 및 담배 에칭 바이러스(TEV) 프로테아제 절단 부위(GSSHHHHHHSSGENLYFQGS; 서열번호 328)를 제2 단량체의 N-말단에 프레임에 첨가하였다. 벡터에서 C-말단 헥사히스티딘 태그의 발현을 중단하기 위해 제2 단량체의 3' 말단에 정지 코돈을 도입하였다. Strep-tactin 수지로 정제하기 위해, 스트렙타비딘 태그

(SAWSHPQFEKGGGSGGGSGGSAWSHPQFEKSGENLYFQGS; 서열번호 329)를 제1 단량체 서열의 프레임 5'에서 클로닝하였다.

[0471] 동일한 플라스미드(유도된 이량체화 및 합성 스캐폴드 디자인)로부터 3개 및 4개의 단백질의 공동 발현을 위해 합성 유전자를 pRSFDuet-1 발현 벡터에 클로닝하였다. 제1(3개의 단백질의 경우) 또는 최초 2개(4개의 단백질의 경우) 유전자를 NcoI와 HindIII 부위 사이에 클로닝하였으며, 후자의 경우 2개의 단백질을 분리하는 리보솜 결합 부위가 있다. 마지막 두 유전자를 리보솜 결합 부위에 의해 분리된 NdeI와 XhoI 부위 사이에 클로닝하였다. 헥사히스티딘 태그와 TEV 프로테아제 절단 부위 코딩 서열을 마지막 유전자의 프레임 5'에서 클로닝하였다.

[0472] 효모-2-하이브리드(Y2H) 연구를 위한 유전자를 GAL4 전사 활성화 도메인(poAD) 및 GAL4 DNA-결합 도메인(poDBD)을 보유하는 플라스미드로 클로닝하였다.

[0473] **단백질 발현**

[0474] 플라스미드를 단백질 발현을 위해 화학적으로 적합한 대장균 발현 균주 BL21(DE3)Star(Invitrogen) 또는 Lemo21™(DE3)(New England Biolabs)으로 형질 전환하였다. 단일 콜로니를 밤새 형질 전환 및 성장시킨 후 한천 플레이트로부터 골라내었고, 5 ㎖ 스타터 배양액을 37℃에서 18시간 동안 225 rpm으로 진탕하면서 100 ㎍/㎖ 카르베니실린(pET21-NESG 벡터의 경우) 또는 카나마이신(pRSFDuet-1 벡터의 경우)을 함유하는 Luria-Bertani(LB) 배지에서 37℃에서 성장시켰다. 스타터 배양액을 100 ㎍/㎖ 카르베니실린 또는 카나마이신을 함유하는 500 ㎖ TBM-5052로 희석하고 37℃에서 24시간 동안 225 rpm으로 진탕 배양하였다.

[0475] $^{13}C^{15}N$- 또는 ^{15}N-표지된 단백질의 발현을 위해, 플라스미드를 Lemo21™(DE3) 대장균 발현 균주로 형질 전환하고 50 ㎍/㎖ 카르베니실린을 함유하는 M9/글루코스 플레이트에 플레이팅하였다. 스타터 배양을 위해, 250 ㎖ 배플드(baffled) 플라스크에서 50 ㎍/㎖ 카르베니실린과 함께 50 ㎖ LB 배지를 접종하기 위해 단일 콜로니를 사용하였고 37℃에서 18시간 동안 225 rpm에서 진탕 배양하였다. 이후, 10 ㎖의 스타터 배양액을 25 mM Na2HPO4, 25 mM KH2PO4, 50 mM NH4Cl, 5 mM Na2SO4 및 100 ㎍/㎖ 카르베니실린과 함께 500 ㎖의 Terrific Broth™(Difco)를 함유하는 2 L 배플드 플라스크로 옮겼다. 배양액을 37℃에서 대략 1.0의 OD600으로 성장시킨 다음, 15분 동안 5000 rcf에서 원심분리하여 세포를 펠릿화 하였다. Terrific Broth™ 배지를 제거하고 세포를 30 ㎖의 인산염 완충 식염수(PBS)로 잠시 세척하였다. 이후, 세포를 500 ㎖의 표지된 배지(25 mM Na2HPO4, 25 mM KH2PO4, 50 mM 15NH4Cl, 5 mM Na2SO4, 0.2%(w/v) ^{13}C 글루코스) 및 100 ㎍/㎖ 카르베니실린를 함유하는 신선한 2 L 배플드 플라스크로 옮겼다. IPTG(Carbosynth)를 1 mM에 첨가하고 온도를 18℃로 낮추기 전에 세포를 37℃에서 2시간 동안 성장시켰다. 표지된 글루코스와 NH4Cl은 Cambridge Isotopes에서 얻었다.

[0476] **친화성 정제**

[0477] 세포를 4℃에서 5000 rcf에서 15분 동안 원심 분리하여 수거하고 20 ㎖ 용해 버퍼에 재현탁시켰다. 리소자임, DNAse 및 EDTA가 없는 칵테일 프로테아제 억제제(Roche)를 재현탁된 세포 펠릿에 첨가한 후 70% 전력으로 5분 동안 초음파 처리하였다. 고정된 금속 친화성 크로마토그래피(IMAC)의 경우, 용해물을 4℃ 및 18,000 rpm에서 적어도 30분 동안 원심 분리하여 정화하고 용해 버퍼로 사전 평형화된 Ni-NTA(Qiagen) 컬럼에 적용하였다. 컬럼을 5 컬럼 부피(CV)의 세척 버퍼로 2회 세척한 다음 5 CV의 용출 버퍼로 세척하였다. Strep tag 정제를 위해, IMAC로부터 용출 분율을 버퍼 W에서 사전 평형화된 Strep-Tactin® Superflow 수지(IBA)에 적용하였다. 컬럼에서 단백질을 용출하기 위해 3 CV 버퍼 E를 적용하기 전에 컬럼을 5 CV 버퍼 W로 세척하였다. Thermo Scientific TSQ Quantum Access 질량 분석기에서 전기분무 이온화 질량 분석법(ESI-MS)를 사용하여 용출된 단백질의 질량 및 순도를 확인하였다.

[0478] **크기 배제 크로마토그래피(SEC)**

[0479] N-말단 헥사히스티딘 태그 및 스트렙타비딘 태그를 100 ㎎의 단백질에 대해 1 ㎎ TEV의 비율로 실온에서 밤새 TEV 프로테아제로 절단하였다. TEV를 첨가하기 전에 버퍼을 용해 버퍼로 교환하였다. TEV 절단 후, 샘플을 추가 Ni-NTA 컬럼에 통과시키고 1.5 CV의 용해 버퍼로 세척하고, 흐름을 수집하고 TBS 버퍼에서 Superdex™ 75 10/300 증가 컬럼(GE Healthcare)을 사용하여 SEC에 의해 추가로 정제하였다.

[0480] **원형 이색성(CD: circular dichroism) 측정**

[0481] CD 파장 스캔(260 내지 195 ㎚) 및 온도 용융(25 내지 95℃)을 AVIV 모델 420 CD 분광기를 사용하여

수행하였다. 온도 용융을 4℃/분의 가열 속도로 수행하였고 222 nm에서 타원도의 변화로 모니터링하였다. 단백질 샘플을 0.1 cm 큐벳에서 PBS pH 7.4에서 0.25 mg/mℓ로 희석하였다. 구아니 디늄클로라이드(GdmCl) 적정을 교반 막대가 있는 1-cm 큐벳에서 0.025 mg/mℓ의 단백질 농도로 25℃의 PBS pH 7.4에서 자동화된 적정 장치를 사용하여 동일한 분광기에서 수행하였다. 각 적정은 각 단계에 대해 1분 혼합 시간과 함께 적어도 40개의 균일하게 분포된 GdmCl 농도 지점으로 구성되었다. 적정 용액은 PBS + GdmCl에서 동일한 농도의 단백질로 구성되었다.

[0482] **단백질 샘플의 결정화**

[0483] 정제된 단백질 샘플을 25 mM Tris pH 8.0 및 150 mM NaCl에서 대략 20 mg/mℓ로 농축하였다. 샘플을 하기 결정화 스크린을 사용하여 활성 습도 챔버가 있는 5-위치 데크 Mosquito™ 크리스탈(ttplabtech)로 스크리닝하였다: JCSG+™(Qiagen), Crystal Screen™(Hampton Research), PEG/Ion™(Hampton Research), PEGRx HT™(Hampton Research), Index™(Hampton Research) 및 Morpheus™(Molecular Dimensions). 다양한 디자인의 결정화를 위한 최적의 조건은 다음과 같다: OPHD_37_N3C1, 0.15 M 브롬화 칼륨 및 30% w/v 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 2000; 모피어스(Morpheus) 스크린으로부터 OPHD_127, 0.12 M 에틸렌 글리콜, 0.1 M 버퍼 시스템 3 pH 8,5 및 50% v/v 침전물 믹스 1; OPHD_15, 0.2M 황산 암모늄, 0.1 M BIS-TRIS pH 6.5, 18% v/v 폴리에틸렌 글리콜 400; OPHD_15, 0.1 M 이미다졸 pH 7.0 및 25% v/v 폴리에틸렌 글리콜 모노메틸 에테르 550; OPHD_131, 0.2 M 암모늄 아세테이트, 0.1 M HEPES pH 7.5, 25% w/v 폴리에틸렌 글리콜 3,350. 단백질 용액과 저장 용액의 1 : 1, 2 : 1 및 1 : 2 혼합물로 이루어진 방울을 사용하여 현수 방울 증기 확산 방법에 의해 1 내지 14일 후에 결정을 수득하였다.

[0484] **X-선 데이터 수집 및 구조 결정**

[0485] 디자인된 단백질의 결정을 루프로 묶고 저장 용액이 동결 방지제를 함유하지 않은 경우 20% (v/v) 글리세롤을 함유하고 액체 질소에서 급속 냉동된 해당 저장 용액에 배치하였다. X-선 데이터 세트를 빔라인 8.2.1 및 8.2.2을 사용하여 로렌스 버클리 국립 연구소(Lawrence Berkeley National Laboratory)의 Advanced Light Source에서 수집하였다. 데이터 세트를 XDS [33] 또는 HKL2000 [34] 중 어느 하나를 사용하여 인덱싱하고 확장하였다. 초기 모델은 디자인 모델을 초기 검색 모델로 사용하여 Phenix™ 소프트웨어 제품군 [36] 내의 프로그램 PHASER [35]를 사용하여 분자 대체 방법으로 생성하였다. Phenix.refine™ [37]을 사용하여 시뮬레이션된 어닐링으로 미세 조정, 또는 분해능이 충분할 경우, 리빌드-인-플레이스(Rebuild-in-place)를 false로 설정한 Phenix.autobuild™ [38]을 사용하여 시뮬레이션된 어닐링 및 프라임-앤-스위치(prime-and-switch) 위상을 통해 모델 바이어스를 줄이기 위해 노력하였다. COOT [39]에서 수동 빌딩(building)과 Phenix™에서 미세조정의 반복적인 라운드를 최종 모델을 제조하는 데 사용하였다. 코일형 코일상(coiled-coil-like) 단백질에서 높은 수준의 자기 유사성으로 인해, 보고된 구조에 대한 데이터 세트는 구조 미세조정을 복잡하게 하며 보고된 예상 R 값보다 더 높은 R 값을 설명할 수 있는 Phenix.Xtriage™에 의한 보고와 같이 높은 수준의 의사 변환(pseudo translational) 비결정학적 대칭으로 어려움을 겪었다. 이상적인 형상으로부터 결합 길이, 각도 및 2면(dihedrals)의 RMSD를 Phenix™ [36]으로 계산하였다. 모든 최종 모델의 전반적인 품질을 프로그램 MOLPROBITY™ [40]을 사용하여 평가하였다.

[0486] **소각(small angle) X-선 산란(SAXS)**

[0487] 샘플을 25 mM Tris pH 8.0, 150 mM NaCl 및 2% 글리세롤에서 SEC에 의해 정제하였다; 컬럼의 공극 부피 이전의 분율을 버퍼 공제를 위해 공백으로 사용하였다. 산란 측정을 Advanced Light Source에서 SIBYLS™ 12.3.1 빔라인에서 수행하였다. X-선 파장(λ)은 1.27 Å였고 샘플 대 검출기 거리는 1.5 m였는데, 이는 0.01 내지 0.3 $Å^{-1}$의 산란 벡터 q($q = 4\pi \sin\Theta/\lambda$, 여기서 2Θ은 산란각임) 범위에 해당한다. 동일한 1초 미만의 시간 조각으로 일련의 노출을 각 웰에 대해 취했다: 10초 동안 0.3초 노출로 샘플 당 32 프레임을 생성하였다. 각 샘플에 대해, 농도 의존적 효과를 테스트하기 위해 두 개의 상이한 농도에 대한 데이터를 수집하였다: "낮은" 농도 샘플은 2 내지 3 mg/mℓ 범위이고 "높은" 농도 샘플은 5 내지 7 mg/mℓ 범위였다. 데이터를 SAXS FrameSlice™ 온라인 서버를 사용하여 처리하였고 ScÅtter™ 소프트웨어 패키지 [41,42]를 사용하여 분석하였다. FoXS™ [43,44]를 디자인 모델을 실험적 산란 프로파일과 비교하고 적합도 (χ) 값을 계산하는 데 사용하였다.

[0488] **효모 2-하이브리드 분석**

[0489] 테스트된 각 결합제 쌍에 대해, 효모 균주 PJ69-4a(MATa trp1-901 leu2-3,112 ura3-52 his3-200 gal4(결실됨) gal80(결실됨) LYS2::GAL1-HIS3 GAL2-ADE2 met2::GAL7-lacZ)의 화학적으로 적합한 세포를 LiAc/SS 캐리어 DNA/PEG 방법[45]를 사용하여 DNA 결합 도메인 또는 활성화 도메인을 함유하는 적절한 플라스미드 쌍으로 형질 전환하였다. 유도된 이량체화의 경우, 이종이량체화기를 p2a 및 핵 국소화 서열(GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGDKAELIPEPPKKKRKVELGTA; 서열번호 330)에 의해 분리된 "단량체 단백질" 중 하나의 하류에 클로닝하였다. p2a 서열은 이종이량체화기를 "단량체 단백질"과는 별개의 단백질로 만들기 위해 번역 절단을 확보한다. 형질 전환된 효모 세포의 선택을 트립토판 및 류신이 결핍된 합성 드롭 아웃(SDO) 배지에서 30℃에서 1000 pm으로 진탕하면서 48시간 동안 수행하였다. 생성된 배양액을 1 : 100으로 희석하고 트립토판 및 류신이 결핍된 신선한 SDO 배지에서 16시간 동안 성장시킨 후 96 웰 플레이트로 옮기고 트립토판, 류신 및 히스티딘이 결핍된 100 mM 3-아미노-1,2,4-트리아졸(3-AT)(유도된 이량체화의 경우 5 mM 3-AT)를 함유하는 SDO 배지로 1 : 100 희석하였다. 배양액을 30℃에서 1000 rpm으로 진탕 배양하였다. 히스티딘이 결핍된 배지에서 효모 세포의 성장을 위해서는 DNA 결합 도메인과 전사 활성화 도메인을 근접시키는 것이 필요하기 때문에, 두 단백질의 결합은 효모 세포[46,47]의 성장으로 표시되었다. 효모 세포의 광학 밀도를 48시간 후에 기록하였다. 한천 플레이트에 대한 Y2H 분석의 경우, 트립토판, 류신 및 히스티딘이 결핍되고 100 mM 3-AT를 함유하는 한천과 함께 96 Solid Pin Multi-Blot Replicator(V&P Scientific)를 사용하여 밤새 1 : 100 희석된 배양액을 Nunc™ OmniTray™ =(Thermo Fisher)로 옮겼다. 콜로니의 크기를 모니터링하기 위해 플레이트를 5 일까지 매일 이미지화하였다. 이미지를 ImageJ에서 ColonyArea[48] 패키지로 분석하였다.

[0490] **실시예 1에 대한 참고문헌**

[0491] 1. Jones, S. & Thornton, J. M. Principles of protein-protein interactions. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **93,** 13-20 (1996).

[0492] 2. Harbury, P. B., Zhang, T., Kim, P. S. & Alber, T. A switch between two-, three-, and four-stranded coiled coils in GCN4 leucine zipper mutants. *Science* **262,** 1401-1407 (1993).

[0493] 3. Diss, M. L. & Kennan, A. J. Orthogonal recognition in dimeric coiled coils via buried polar-group modulation. *J. Am. Chem. Soc.* **130,** 1321-1327 (2008).

[0494] 4. Thomas, F., Boyle, A. L., Burton, A. J. & Woolfson, D. N. A set of de novo designed parallel heterodimeric coiled coils with quantified dissociation constants in the micromolar to sub-nanomolar regime. *J. Am. Chem. Soc.* **135,** 5161-5166 (2013).

[0495] 5. Crick, F. H. C. The Fourier transform of a coiled-coil. *Acta Cryst (1953). Q6, 685-689 [doi:10.1107/S0365110X53001952]* **6,** 1-5 (1953).

[0496] 6. Zarrinpar, A., Park, S.-H. & Lim, W. A. Optimization of specificity in a cellular protein interaction network by negative selection. *Nature* **426,** 676-680 (2003).

[0497] 7. Aakre, C. D. *et al.* Evolving new protein-protein interaction specificity through promiscuous intermediates. *Cell* **163,** 594-606 (2015).

[0498] 8. Joachimiak, L. A., Kortemme, T., Stoddard, B. L. & Baker, D. Computational design of a new hydrogen bond network and at least a 300-fold specificity switch at a protein-protein interface. *J. Mol. Biol.* **361,** 195-208 (2006).

[0499] 9. Skerker, J. M. *et al.* Rewiring the specificity of two-component signal transduction systems. *Cell* **133,** 1043-1054 (2008).

[0500] 10. Crooks, R. O., Baxter, D., Panek, A. S., Lubben, A. T. & Mason, J. M. Deriving Heterospecific Self-Assembling Protein-Protein Interactions Using a Computational Interactome Screen. *J. Mol. Biol.* **428,** 385-398 (2016).

[0501] 11. Gradiar, H. & Jerala, R. De novo design of orthogonal peptide pairs forming parallel coiled-coil heterodimers. *J. Pept. Sci.* **17,** 100-106 (2011).

[0502] 12. Thompson, K. E., Bashor, C. J., Lim, W. A. & Keating, A. E. SYNZIP protein interaction toolbox: in vitro and in vivo specifications of heterospecific coiled-coil interaction domains. *ACS Synth. Biol.* **1,** 118-129 (2012).

[0503] 13. Reinke, A. W., Grant, R. A. & Keating, A. E. A synthetic coiled-coil interactome provides heterospecific modules for molecular engineering. *J. Am. Chem. Soc.* **132,** 6025-6031 (2010).

[0504] 14. Acharya, A., Rishi, V. & Vinson, C. Stability of 100 homo and heterotypic coiled-coil a-a' pairs for ten amino acids (A, L, I, V, N, K, S, T, E, and R). *Biochemistry* **45,** 11324-11332 (2006).

[0505] 15. Grigoryan, G. & Keating, A. E. Structure-based prediction of bZIP partnering specificity. *J. Mol. Biol.* **355,** 1125-1142 (2006).

[0506] 16. Gonzalez, L., Jr, Woolfson, D. N. & Alber, T. Buried polar residues and structural specificity in the GCN4 leucine zipper. *Nat. Struct. Biol.* **3,** 1011-1018 (1996).

[0507] 17. Lumb, K. J. & Kim, P. S. A buried polar interaction imparts structural uniqueness in a designed heterodimeric coiled coil. *Biochemistry* **34,** 8642-8648 (1995).

[0508] 18. Tatko, C. D., Nanda, V., Lear, J. D. & DeGrado, W. F. Polar Networks Control Oligomeric Assembly in Membranes. *J. Am. Chem. Soc.* **128,** 4170-4171 (2006).

[0509] 19. Grigoryan, G. & DeGrado, W. F. Probing Designability via a Generalized Model of Helical Bundle Geometry. *J. Mol. Biol.* **405,** 1079-1100 (2011).

[0510] 20. Huang, P.-S. *et al.* High thermodynamic stability of parametrically designed helical bundles. *Science* **346,** 481-485 (2014).

[0511] 21. Boyken, S. E. *et al.* De novo design of protein homo-oligomers with modular hydrogen-bond network-mediated specificity. *Science* **352,** 680-687 (2016).

[0512] 22. Leaver-Fay, A. *et al.* ROSETTA™3: an object-oriented software suite for the simulation and design of macromolecules. *Methods Enzymol.* **487,** 545-574 (2011).

[0513] 23. Ruotolo, B. T. & Robinson, C. V. Aspects of native proteins are retained in vacuum. *Curr. Opin. Chem. Biol.* **10,** 402-408 (2006).

[0514] 24. Sahasrabuddhe, A. *et al.* Confirmation of intersubunit connectivity and topology of designed protein complexes by native MS. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **115,** 1268-1273 (2018).

[0515] 25. Zhou, M., Huang, C. & Wysocki, V. H. Surface-induced dissociation of ion mobility-separated noncovalent complexes in a quadrupole/time-of-flight mass spectrometer. *Anal. Chem.* **84,** 6016-6023 (2012).

[0516] 26. Zhou, M. & Wysocki, V. H. Surface induced dissociation: dissecting noncovalent protein complexes in the gas phase. *Acc. Chem. Res.* **47,** 1010-1018 (2014).

[0517] 27. Anderson, G. P., Shriver-Lake, L. C., Liu, J. L. & Goldman, E. R. Orthogonal Synthetic Zippers as Protein Scaffolds. *ACS Omega* **3,** 4810-4815 (2018).

[0518] 28. Rothemund, P. W. K. Folding DNA to create nanoscale shapes and patterns. *Nature* **440,** 297-302 (2006).

[0519] 29. Qian, L. & Winfree, E. Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades. *Science* **332,** 1196-1201 (2011).

[0520] 30. Zhang, Y. & Skolnick, J. TM-align: a protein structure alignment algorithm based on the TM-score. Nucleic Acids Res. 33, 2302-2309 (2005).

[0521] 31. Rocklin, G. J. et al. Global analysis of protein folding using massively parallel design, synthesis, and testing. Science 357, 168-175 (2017).

[0522] 32. Schrodinger, LLC. The PyMOL Molecular Graphics System, Version 1.8. (2015).

[0523] 33. Kabsch, W. XDS. Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 66, 125-132 (2010).

[0524] 34. Otwinowski, Z. & Minor, W. Processing of X-ray diffraction data collected in oscillation mode. Methods Enzymol. 276, 307-326 (1997).

[0525] 35. McCoy, A. J. et al. Phaser crystallographic software. J. Appl. Crystallogr. 40, 658-674 (2007).

[0526] 36. Adams, P. D. et al. PHENIX: a comprehensive Python-based system for macromolecular structure solution. Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 66, 213-221 (2010).

[0527] 37. Afonine, P. V. et al. Joint X-ray and neutron refinement with phenix.refine. Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 66, 1153-1163 (2010).

[0528] 38. Terwilliger, T. C. et al. Iterative model building, structure refinement and density modification with the PHENIX AutoBuild wizard. Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 64, 61-69 (2008).

[0529] 39. Emsley, P. & Cowtan, K. Coot: model-building tools for molecular graphics. Acta Crystallogr. D Biol. Crystallogr. 60, 2126-2132 (2004).

[0530] 40. Davis, I. W. et al. MolProbity: all-atom contacts and structure validation for proteins and nucleic acids. Nucleic Acids Res. 35, W375-83 (2007).

[0531] 41. Dyer, K. N. et al. High-throughput SAXS for the characterization of biomolecules in solution: a practical approach. Methods Mol. Biol. 1091, 245-258 (2014).

[0532] 42. Rambo, R. P. & Tainer, J. A. Characterizing flexible and intrinsically unstructured biological macromolecules by SAS using the Porod-Debye law. Biopolymers 95, 559-571 (2011).

[0533] 43. Schneidman-Duhovny, D., Hammel, M. & Sali, A. FoXS: a web server for rapid computation and fitting of SAXS profiles. Nucleic Acids Res. 38, W540-4 (2010).

[0534] 44. Schneidman-Duhovny, D., Hammel, M., Tainer, J. A. & Sali, A. Accurate SAXS profile computation and its assessment by contrast variation experiments. Biophys. J. 105, 962-974 (2013).

[0535] 45. Schiestl, R. H. & Gietz, R. D. High efficiency transformation of intact yeast cells using single stranded nucleic acids as a carrier. Curr. Genet. 16, 339-346 (1989).

[0536] 46. Chien, C. T., Bartel, P. L., Sternglanz, R. & Fields, S. The two-hybrid system: a method to identify and clone genes for proteins that interact with a protein of interest. Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A. 88, 9578-9582 (1991).

[0537] 47. Bartel, P. L., Roecklein, J. A., SenGupta, D. & Fields, S. A protein linkage map of Escherichia coli bacteriophage T7. Nat. Genet. 12, 72-77 (1996).

[0538] 48. Guzman, C., Bagga, M., Kaur, A., Westermarck, J. & Abankwa, D. ColonyArea: an ImageJ plugin to automatically quantify colony formation in clonogenic assays. PLoS One 9, e92444 (2014).

[0539] 49. Dyachenko, A. et al. Tandem Native Mass-Spectrometry on Antibody-Drug Conjugates and Submillion Da Antibody-Antigen Protein Assemblies on an Orbitrap EMR Equipped with a High-Mass Quadrupole Mass Selector. Anal. Chem. 87, 6095-6102 (2015).

[0540] 50. Waitt, G. M., Xu, R., Wisely, G. B. & Williams, J. D. Automated in-line gel filtration for native state mass spectrometry. J. Am. Soc. Mass Spectrom. 19, 239-245 (2008).

[0541] 51. Marty, M. T. et al. Bayesian deconvolution of mass and ion mobility spectra: from binary interactions to polydisperse ensembles. Anal. Chem. 87, 4370-4376 (2015).

[0542] 52. Bern, M. et al. Parsimonious Charge Deconvolution for Native Mass Spectrometry. J. Proteome Res. 17, 1216-1226 (2018).

[0543] 53. Jones, D. T. Protein secondary structure prediction based on position-specific scoring matrices.

J. Mol. Biol. **292,** 195-202 (1999).

[0544] **실시예 2. 모듈식 단백질 논리 게이트 디자인을 위한 직교 단백질 이종이량체**

[0545] **요약:** 전사 후 수준에서 단백질 기능을 조절하기 위한 모듈식 단백질 논리의 신규 디자인은 컴퓨터 단백질 디자인에 대한 난제이며 합성 생물학에서 광범위한 응용 분야를 가질 수 있다. 여기서, 본 발명자들은 분할 효소로부터 전사 기구(transcriptional machinery)에 이르기 까지의 임의의 단백질 단위의 회합을 시험관 내 및 살아있는 세포에서 조절하는 신규 디자인 단백질로 제작된 2-입력 AND, OR, NAND, NOR, XNOR 및 NOT 게이트의 디자인을 설명한다. 결합 상호 작용 협력성은 게이트가 입력에서 화학양론적 불균형에 크게 둔감하게 만들고 접근 방식의 모듈성을 통해 3-입력 OR, AND 및 분리형 정규 형태 게이트로 용이하게 확장할 수 있다. 본질적으로 무제한 수의 단백질 구성 요소를 신규 디자인할 수 있는 능력과 결합된 제어 요소의 모듈성 및 협력성은 광범위한 생물학적 기능에 대한 정교한 번역 후 제어 논리의 디자인을 가능하게 할 수 있어야 한다.

[0546] **도입**

[0547] 임의의 단백질-단백질 상호 작용을 모듈식 제어와 함께 단백질 기반 논리 게이트를 신규 디자인하는 능력은 새로운 생체 직교 기능성의 조정 가능한 디자인에 대한 문을 열어줄 수 있다.

[0548] 원칙적으로, 직교 이종이량체 분자 세트를 신규로 사용하여 광범위한 논리 게이트를 디자인할 수 있어야 한다. 예를 들어, 주어진 가상의 이종이량체 쌍 *A:A′*, *B:B′*, 및 *C:C′* 가 주어지면 *A*와 *C′*의 회합을 조절하는 AND 게이트를 *A′*와 *B*, 및 *B′*와 *C*를 유전적으로 융합하여 구성할 수 있으며 회합은 *A′-B* 및 *B′-C* 양쪽 모두 존재하는 경우에만 발생한다(여기서 및 하기 "*:*"는 비공유 상호 작용을 나타내고, "-"는 가요성 링커를 통한 유전적 융합을 나타냄). 이러한 회합 논리 게이트를 구성하는 데 몇 가지 빌딩 블록 특성이 바람직하다. 첫째, 게이트 복잡성이 개별 요소의 수에 의해 제한되지 않도록 상호 직교하는 이종이량체 쌍이 많이 있어야 한다. 둘째, 게이트를 구성할 때 빌딩 블록 모양 및 기타 특성의 차이를 고려할 필요가 없도록 빌딩 블록은 모듈식이고 구조가 유사해야 한다. 셋째, 단일 빌딩 블록은 상이한 조정 가능한 친화도를 갖는 복수의 파트너와 결합할 수 있어서, 입력이 기존의 더 낮은 친화성 상호 작용을 방해하여 부정(negation) 작업을 수행할 수 있도록 하여야 한다. 넷째, 게이트 활성화는 입력에서 화학양론적 불균형에 민감하지 않도록 상호 작용이 협력적이어야 한다. 상기 AND 게이트에서, 예를 들어, 상호 작용이 협력적이지 않은 경우 *A′-B*를 많이 초과하면 부분적으로 조합된 복합체(*A* 또는 *B′-C* 중 하나만 사용하지만 양쪽 모두는 아닌*A′-B*) 쪽으로 평형을 이끌게 되는데, 이는 게이트 활성화를 방해할 것이다.

[0549] 여기에서, 본 발명자들은 수소 결합 네트워크 매개 특이성을 갖는 신규 디자인된 단백질 이종이량체를 사용하여 상기 네 가지 기준을 모두 충족하는 논리 게이트를 설계할 수 있는 가능성을 탐색하였다(34). 수소 결합 네트워크(예를 들어, 도 11a 삽입도 참조) 매개된 특이성을 갖는 6개(생체 내) 및 15개(시험관 내)의 서로 직교하도록 설계된 이종이량체(DHD, 이하 숫자로 지칭됨, 예컨대, *1* 및 *1′*는 하나의 동족 쌍을 형성함.) 세트는 논리 게이트 구성에 대해 이용 가능하여, 조건 1(직교성)을 충족한다. 이종이량체 계면은 모두 동일한 4개의 나선형 번들 토폴로지를 공유하며(도 11a), 조건 2(모듈성)를 충족한다. 공유된 상호 작용 계면은 쌍 사이의 제한된 양의 상호 대화를 허용하여 결합 친화도의 계층 구조로 이어져 조건 3(복수의 결합 특이성)을 충족한다. 자연에서 협력적으로 활성화 가능한 시스템(35, 36)에서 영감을 받아, 본 발명자들은 상호 작용 표면(*A* 및 *C′*와 함께)이 융합 내에서 매립되는 방식으로 단량체 융합(상기 실시예에서 *A′-B* 및 *B′-C*)을 구성함으로써 조건 4를 달성하고자 하였다. 이러한 매립된 계면을 노출하는 데 필요한 자유 에너지는 게이트 활성화에 대항하게 될 것이며, 본 발명자들은 두 상호 작용에 의해 제공되는 결합 에너지만 이 장벽을 극복하기에 충분하도록 시스템을 조정할 수 있으므로 협력적 게이트 활성화를 확보한다고 추측한다(도 11b). 조건 2(모듈성)가 유지되면, 협력성을 확보하기 위한 단일 체계가 원칙적으로 광범위한 게이트 구성에서 작동할 수 있다.

[0550] **협력성의 디자인**

[0551] 협력적 빌딩 블록의 디자인을 탐구하기 위해 본 발명자들은 간단한 시스템 *A* + *A′-B* + *B′*(본 발명자들은 이를 하기에서 유도된 이량체화, *A*와 *B′*를 단량체로, *A′-B*를 이량체화기로 지칭함)에 집중하였다. 결합이 협력적이지 않은 경우, *A′-B*가 *A* 및 *B′*에 비해 화학양론적 과잉일 때 삼량체 복합체의 양이 감소한다: 단량체 중 하나에 결합하는 링커 단백질의 중간 이량체 종의 형성은 삼량체 복합체의 형성과 경쟁한다. 이에 반하여, 결합이 협력하여 다른 단량체의 부재 하에 어느 한 단량체에 대한 결합이 발생하지 않는 경우, 형성된 삼량체 복합체의 양은 과량의 이량체화기에 민감하지 않게 된다. 이러한 유도된 이량체화 시스템의 화학양론적 반응에 대한 결합 협력성의 효과에 대한 간단한 열역학적 모델(도 11b, 보충 재료 모델링 섹션)은 결합 협력성이 감소함에 따라 높은

이량체화기 농도에서 전체 삼량체 복합체의 최종 농도에서 상응하는 감소가 있음을 보여준다(도 11c).

[0552] 본 발명자들은 *A′-B* 이량체화기의 상태와 같은 접힌 4개의 나선형 다발은 상대적으로 소수성인 상호 작용 표면이 접힌 구조 내에서 격리될 가능성이 높기 때문에 *A* 또는 *B′* 중 어느 하나 대한 결합에 대항할 수 있다고 가정하였다(도 14a). 본 발명자들은 이종이량체 *1:1′* 및 *2:2′* 를 모델 시스템으로 사용하여 *A′*와 B를 연결하는 상이한 유연한 링커 길이를 테스트하였다. 모든 디자인은 13 kcal/mol 초과의 펼침 자유 에너지로 원형 이색성(CD) 구아니딘 염산염(GdnHCl) 변성 실험에서 접히고 안정적인 것으로 밝혀졌다(도 11d, 표 10). 0개 및 2개 잔기의 짧은 링커 또는 매우 긴 24 잔기 링커가 있는 *1′-2′* 이량체화기 구조물이 단량체로서 정제될 수 있지만(도 14b), 이들은 응집되기 쉽다. 이에 반하여, 6개 및 12개의 잔기 링커가 있는 디자인은 대부분 단량체로 유지되었다(데이터 미도시). 소각 x-선 산란(SAXS) 실험(37)은 이들의 유체 역학 반경이 접힌 4개-나선형 번들 DHD의 반경에 가깝다는 것을 나타낸다(도 11e). 이 길이 범위의 링커는 두 개 단량체(*1′* 및 *2′*)가 서로 접혀서 대부분의 소수성 상호 작용 표면이 서로에 대해 매립되도록 한다; 이러한 구조는 *1′-2′*에 대해 자유 에너지 비용 $\Delta G_{개방}$(도 11b)으로 *1* 또는 *2*와 상호 작용하기 위해 부분적으로 펼쳐져야 하며, 그 크기는 게이트의 협력 정도를 결정한다. 본 발명자들은 하기 실험 모두에 대해 6- 또는 12-잔기의 링커 길이를 선택하였다.

[0553] 본 발명자들은 네이티브 질량 분석법을 사용하여 시험과 내 유도된 이량체화기 시스템의 협력성을 연구하였다(도 11f). *1*, *2* 및 *1′-2′*를 대장균에서 별도로 발현하여 정제하였다. 본 발명자들은 우선 *1*이 *1′-2′*에 *2*의 결합을 활성화하는 정도를 측정하였다. *2* 및 *1′-2′*의 각각 10 μM에서 *1′-2′*와의 복합체에서 *2*의 분율은 20 μM *1*을 추가할 때 3%에서 100%로 증가하였다(데이터 미도시); 천연적으로 발생하는 알로스테릭 시스템(35)과 비교할 수 있는 배 증가. 결합의 이러한 활성화가 화학양론적 불균형에 대한 결합의 민감도에 어떻게 영향을 미치는지 평가하기 위해, *1′-2′*(도 11f)의 농도를 증가시키면서 10 μM *1* 및 *2*를 적정하고 형성된 종을 nMS에 의해 결정하였다. 이종삼합체 *1:1′-2′:2* 복합체는 광범위한 *1′-2′* 농도에 걸쳐 관찰되었다(데이터 미도시). *1′-2′*의 6배 과잉이 존재하더라도, *1:1′-2′:2*의 형성량은 감소하지 않았으며, *1:1′-2′* 또는 *1′-2′:2*는 관찰되지 않았다(데이터 미도시). 본 발명자들은 협력성을 다른 단량체의 존재 및 부재 하에서 친화도의 비율로 정의하는데, 이는 본 발명의 모델에서 이량체화기의 개방의 자유 에너지와 직접적으로 관련된다($c = e^{\Delta G_{개방}/RT}$, 보충 자료 참조). 열역학 모델을 네이티브 MS 데이터(데이터 미도시)와 일치시키면 991,000의 추정 c 값이 생성되며, 이는 7 kcal/mol의 $\Delta G_{개방}$에 해당한다. 이는 *1′-2′*의 측정된 펼침 자유 에너지의 약 절반이며, 이는 결합이 이량체화기의 4개 나선형 다발 상태의 완전한 펼침을 요구하지 않을 수 있음을 시사한다.

[0554] 협력 결합을 표시하는 링커 단위를 사용하여, 본 발명자들은 구성 요소 중 하나의 화학양론적 과잉에 대한 의존성의 결핍은 더 복잡한 게이트로 확장되어야 한다고 추론한다. nMS를 사용하여, 본 발명자들은 2개의 입력 *1′-3′* 및 *3-2′*, 및 2개의 입력에 의해 결합된 단량체 *1* 및 *2*로 구성된 2-입력 AND 게이트의 협력성을 조사하였다(도 11g). 2개의 입력의 농도가 증가함에 따라 이종사량체 복합체의 양은 2 : 1의 화학 양론에서 정체된 후 6 : 1의 몰비까지 일정하게 유지되었다. 매우 적은 부분 복합체(이종삼량체 및 이종이량체)가 관찰되는데, 이는 높은 협력성을 추가로 나타낸다(데이터 미도시). 본 발명자들은 *1′-4′*, *4-3′*, 및 *3-2′*로부터 3-입력 AND 게이트를 구성했으며, 이는 함께 *1*과 *2*의 회합을 제어해야 한다(도 11h). 2-입력 AND 게이트와 유사하게, 완전한 오량체 복합체의 양은 검출 가능한 경쟁 사량체 복합체가 없는 입력의 화학양론적 농도보다 약간만 더 감소하였다(데이터 미도시).

[0555] **모듈식 논리 게이트 구성**

[0556] 본 발명자들은 다양한 2-입력 협력적 유도성 단백질 이종이량체(CIPHR: Cooperatively Inducible Protein HeterodimeR) 논리 게이트를 생성하기 위해 DHD의 모듈식 조합을 탐색하였다. 개별 DHD의 단량체는 유전적 융합을 통해 관심 대상의 효과기 단백질에 연결되었으며, 이의 공동국소화(colocalization) 또는 해리는 입력에 따라 달라진다. 이전에 측정된 모든 특이성 매트릭스(*34*)를 활용하여 두 가지 상호 작용 모드를 탐색하였다: 디자인된 단백질 쌍 간의 동족 결합 또는 다중특이적 상호 작용과 관련된 경쟁적 결합. 효과기 단백질의 선택은 입력 단백질과 독립적이어서, 다양한 기능적 출력을 허용한다(도 12a).

[0557] 본 발명자들은 이전에 설명한 효모-4-하이브리드 시스템(*38, 39*)과 유사한 설정을 사용하여 디자인된 논리 게이트의 동작을 특성화하기 위해 효모-2-하이브리드(Y2H) 분석의 변형을 사용하였다. AND 게이트를 구성하기 위해, 본 발명자들은 Gal4 활성화 도메인(AD)에 *2*를, Gal4 DNA 결합 도메인(DBD)에 *1*을 융합하였다. AD와 DBD의 공동국소화 및 그에 따른 His3 유전자의 전사 유도는 두 입력 단백질(*1′-5, 5′-2′*)의 발현에 의존한다. 히스티딘이 결핍된 배지에서 성장하려면 양쪽 입력 모두의 발현이 필요하였다(도 12b). OR 게이트는 *1-6* 융합을 AD에 연결

하고 *7′*을 DBD에 연결하여 유사하게 구성하였다. 입력 *1′-7* 또는 *6′-7* 중 하나의 발현은 AD와 DBD의 회합을 유도하여 성장하게 된다(도 12c).

[0558] 본 발명자들은 모든 Y2H 실험에서 확인된 결합 친화도 계층구조(hierarchy)를 활용하여 추가 부울(boolean) 논리 게이트의 구성을 탐색했다(*34*). *8*은 *8′*과 상호 작용할뿐만 아니라 동종이량체를 형성한다(도 15a); 따라서 *8′*는 이종이량체를 형성하기 위해 *8*개의 동종이량체를 능가해야 한다(outcompete). 본 발명자들은 *8*을 AD 또는 DBD에 융합하여 NOT 게이트를 구성하였다; 효모 세포는 공동 발현된 *8′* 입력 단백질의 존재 하에서 성장을 멈췄다(도 12d). 친화도 계층구조 *9:9′* ≈ *10:10′* > *9:10′* (도 15b)에 기초하여, 본 발명자들은 *9′*와 *10*가 2개의 입력으로서 *9*가 AD에, *10′*이 DBD에 융합된 NOR 게이트를 구축하였다. 입력 중 하나 또는 양쪽 모두가 *9:10′* 상호 작용을 능가하고 효모 성장을 방해한다(도 12e). 친화도 계층구조 *9′:1′* > *9:9′* ≈ *1:1′* > *9:1*(도 15b)에 기초하여, *9*를 AD에, *1*을 DBD에 융합하고 *9′* 및 *1′*을 두 개의 입력으로서 사용하여 XNOR 게이트를 구축하였다: 둘 중 하나의 존재는 *9:1* 결합을 능가하고 성장을 차단하지만 양쪽 모두 다 발현되면, 이들은 대신 서로 상호작용하고 성장이 관찰된다(도 12f). 유사하게, NAND 게이트를 상호 작용 계층구조 *1′:10′* > *1:1′* ≈ *10:10′* > *1:10*를 기초로 디자인하였다(도 15b). *1*도 *10*도 단독으로 *1′:10′* 결합을 능가할 수 없으므로 성장이 발생하지만, 양쪽 모두 다 발현될 때, *1:1′* 및 *10:10′* 양쪽 모두의 형성의 자유 에너지가 *1′:10′*의 자유 에너지보다 크며 성장이 차단된다(도 12g).

[0559] **3개의 입력 CIPHR 논리 게이트**

[0560] 본 발명자들은 단량체 *1*과 *2*가 3개의 입력 *1′-4′*, *4-3′*, 및 *3-2′*에 의해 근접하게 되는 3-입력 AND 게이트(도 10m)를 구성하였다. 본 발명자들은 8개의 가능한 입력 조합을 모두 실험적으로 테스트하여(도 13a), *1*과 *2*가 모두 존재하는 nMS를 사용하여 모든 복합체를 정량화하였다. 3-입력 AND 게이트의 적절한 기능과 일치하여, *1*과 *2*는 3개의 입력이 모두 존재할 때만 상당한 공동-조립을 나타내었다(데이터 미도시).

[0561] CIPHR 논리 게이트의 모듈성을 테스트하기 위해, 본 발명자들은 동일한 4쌍의 DHD를 사용하여 두 개의 상이한 3-입력 CIPHR 논리 게이트를 디자인하고 Y2H를 통해 이를 테스트하였다. 3-입력 OR 게이트를 만들기 위해, *1′-6-7*를 AD에, *11′*를 DBD에 융합하였다. 3개의 입력(*11-1*, *11-6′*, *11-7′*) 중 하나는 연결된 단백질을 통해 AD를 DBD로 가져올 수 있다(도 13b). Y2H 결과는 세포에서 이 논리 게이트의 올바른 반응을 확인했다: 임의의 입력 단백질은 세포 성장을 유도한다(도 13c). 본 발명자들은 입력 *11-7′*, *7-1*, 또는 *11-6′*을 가지고*1′-6*을 AD에, *11′*을 DBD에 융합함으로써 CIPHR 분리형 정규 형태(DNF, [*A* AND *B*] OR *C*) 게이트를 구성하였다(도 13d). Y2H 실험에서, DNF 게이트는 입력이 없거나 *11-7′* 및 *7-1* 입력 단백질 중 하나만 존재하는 경우 낮은 효모 성장 수준, 그렇지 않은 경우 높은 효모 성장 수준으로 디자인된 바와 같이 작동하였다(도 13e).

[0562] **실시예 2에 대한 참고문헌**

[0563] 1. R. Nussinov, How do dynamic cellular signals travel long distances? *Mol. Biosyst.* **8**, 22-26 (2012).

[0564] 2. A. W. Reinke, J. Baek, O. Ashenberg, A. E. Keating, Networks of bZIP protein-protein interactions diversified over a billion years of evolution. *Science*. **340**, 730-734 (2013).

[0565] 3. Y. E. Antebi, J. M. Linton, H. Klumpe, B. Bintu, M. Gong, C. Su, R. McCardell, M. B. Elowitz, Combinatorial Signal Perception in the BMP Pathway. *Cell*. **170**, 1184-1196.e24 (2017).

[0566] 4. B. Z. Harris, W. A. Lim, Mechanism and role of PDZ domains in signaling complex assembly. *J. Cell Sci.* **114**, 3219-3231 (2001).

[0567] 5. G. Seelig, D. Soloveichik, D. Y. Zhang, E. Winfree, Enzyme-free nucleic acid logic circuits. *Science*. **314**, 1585-1588 (2006).

[0568] 6. L. Qian, E. Winfree, Scaling up digital circuit computation with DNA strand displacement cascades. *Science*. **332**, 1196-1201 (2011).

[0569] 7. M. B. Elowitz, S. Leibler, A synthetic oscillatory network of transcriptional regulators. *Nature*. **403**, 335-338 (2000).

[0570] 8. T. S. Gardner, C. R. Cantor, J. J. Collins, Construction of a genetic toggle switch in Escherichia coli. *Nature*. **403**, 339-342 (2000).

[0571] 9. A. Tamsir, J. J. Tabor, C. A. Voigt, Robust multicellular computing using genetically encoded NOR gates and chemical "wires." *Nature*. **469**, 212-215 (2011).

[0572] 10. P. Siuti, J. Yazbek, T. K. Lu, Synthetic circuits integrating logic and memory in living cells. *Nat. Biotechnol.* **31**, 448-452 (2013).

[0573] 11. J. Bonnet, P. Yin, M. E. Ortiz, P. Subsoontorn, D. Endy, Amplifying genetic logic gates. *Science*. **340**, 599-603 (2013).

[0574] 12. B. H. Weinberg, N. T. H. Pham, L. D. Caraballo, T. Lozanoski, A. Engel, S. Bhatia, W. W. Wong, Large-scale design of robust genetic circuits with multiple inputs and outputs for mammalian cells. *Nat. Biotechnol.* **35**, 453-462 (2017).

[0575] 13. S. Auslander, D. Auslander, M. Muller, M. Wieland, M. Fussenegger, Programmable single-cell mammalian biocomputers. *Nature*. **487**, 123-127 (2012).

[0576] 14. A. S. Khalil, T. K. Lu, C. J. Bashor, C. L. Ramirez, N. C. Pyenson, J. K. Joung, J. J. Collins, A synthetic biology framework for programming eukaryotic transcription functions. *Cell*. **150**, 647-658 (2012).

[0577] 15. N. Roquet, A. P. Soleimany, A. C. Ferris, S. Aaronson, T. K. Lu, Synthetic recombinase-based state machines in living cells. *Science*. **353**, aad8559 (2016).

[0578] 16. L. B. Andrews, A. A. K. Nielsen, C. A. Voigt, Cellular checkpoint control using programmable sequential logic. *Science*. **361**, eaap8987 (2018).

[0579] 17. B. Angelici, E. Mailand, B. Haefliger, Y. Benenson, Synthetic Biology Platform for Sensing and Integrating Endogenous Transcriptional Inputs in Mammalian Cells. *Cell Rep.* **16**, 2525-2537 (2016).

[0580] 18. J. J. Lohmueller, T. Z. Armel, P. A. Silver, A tunable zinc finger-based framework for Boolean logic computation in mammalian cells. *Nucleic Acids Res.* **40**, 5180-5187 (2012).

[0581] 19. A. A. Green, P. A. Silver, J. J. Collins, P. Yin, Toehold switches: de-novo-designed regulators of gene expression. *Cell*. **159**, 925-939 (2014).

[0582] 20. A. A. Green, J. Kim, D. Ma, P. A. Silver, J. J. Collins, P. Yin, Complex cellular logic computation using ribocomputing devices. *Nature*. **548**, 117-121 (2017).

[0583] 21. K. Rinaudo, L. Bleris, R. Maddamsetti, S. Subramanian, R. Weiss, Y. Benenson, A universal RNAi-based logic evaluator that operates in mammalian cells. *Nat. Biotechnol.* **25**, 795-801 (2007).

[0584] 22. L. Wroblewska, T. Kitada, K. Endo, V. Siciliano, B. Stillo, H. Saito, R. Weiss, Mammalian synthetic circuits with RNA binding proteins for RNA-only delivery. *Nat. Biotechnol.* **33**, 839-841 (2015).

[0585] 23. S.-H. Park, A. Zarrinpar, W. A. Lim, Rewiring MAP kinase pathways using alternative scaffold assembly mechanisms. *Science*. **299**, 1061-1064 (2003).

[0586] 24. P. L. Howard, M. C. Chia, S. Del Rizzo, F.-F. Liu, T. Pawson, Redirecting tyrosine kinase signaling to an apoptotic caspase pathway through chimeric adaptor proteins. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **100**, 11267-11272 (2003).

[0587] 25. B. J. Yeh, R. J. Rutigliano, A. Deb, D. Bar-Sagi, W. A. Lim, Rewiring cellular morphology pathways with synthetic guanine nucleotide exchange factors. *Nature*. **447**, 596-600 (2007).

[0588] 26. L. Morsut, K. T. Roybal, X. Xiong, R. M. Gordley, S. M. Coyle, M. Thomson, W. A. Lim, Engineering Customized Cell Sensing and Response Behaviors Using Synthetic Notch Receptors. *Cell*. **164**, 780-791 (2016).

[0589] 27. K. T. Roybal, L. J. Rupp, L. Morsut, W. J. Walker, K. A. McNally, J. S. Park, W. A. Lim, Precision Tumor Recognition by T Cells With Combinatorial Antigen-Sensing Circuits. *Cell*. **164**, 770-779 (2016).

[0590] 28. J. E. Dueber, B. J. Yeh, K. Chak, W. A. Lim, Reprogramming Control of an Allosteric Signaling Switch Through Modular Recombination. *Science*. **301**, 1904-1908 (2003).

[0591] 29. R. M. Gordley, R. E. Williams, C. J. Bashor, J. E. Toettcher, S. Yan, W. A. Lim, Engineering dynamical control of cell fate switching using synthetic phospho-regulons. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **113**, 13528-13533 (2016).

[0592] 30. J. E. Dueber, E. A. Mirsky, W. A. Lim, Engineering synthetic signaling proteins with ultrasensitive input/output control. *Nat. Biotechnol.* **25**, 660-662 (2007).

[0593] 31. X. J. Gao, L. S. Chong, M. S. Kim, M. B. Elowitz, Programmable protein circuits in living cells. *Science*. **361**, 1252-1258 (2018).

[0594] 32. T. Fink, J. Lonzaric, A. Praznik, T. Plaper, E. Merljak, K. Leben, N. Jerala, T. Lebar, Z. Strmsek, F. Lapenta, M. Bencina, R. Jerala, Design of fast proteolysis-based signaling and logic circuits in mammalian cells. *Nat. Chem. Biol.* **15**, 115-122 (2019).

[0595] 33. A. J. Smith, F. Thomas, D. Shoemark, D. N. Woolfson, N. J. Savery, Guiding Biomolecular Interactions in Cells Using de Novo Protein-Protein Interfaces. *ACS Synth. Biol.* **8**, 1284-1293 (2019).

[0596] 34. Z. Chen, S. E. Boyken, M. Jia, F. Busch, D. Flores-Solis, M. J. Bick, P. Lu, Z. L. VanAernum, A. Sahasrabuddhe, R. A. Langan, S. Bermeo, T. J. Brunette, V. K. Mulligan, L. P. Carter, F. DiMaio, N. G. Sgourakis, V. H. Wysocki, D. Baker, Programmable design of orthogonal protein heterodimers. *Nature*. **565**, 106-111 (2019).

[0597] 35. K. E. Prehoda, J. A. Scott, R. D. Mullins, W. A. Lim, Integration of multiple signals through cooperative regulation of the N-WASP-Arp2/3 complex. *Science*. **290**, 801-806 (2000).

[0598] 36. B. Yu, I. R. S. Martins, P. Li, G. K. Amarasinghe, J. Umetani, M. E. Fernandez-Zapico, D. D. Billadeau, M. Machius, D. R. Tomchick, M. K. Rosen, Structural and energetic mechanisms of cooperative autoinhibition and activation of Vav1. *Cell*. **140**, 246-256 (2010).

[0599] 37. K. N. Dyer, M. Hammel, R. P. Rambo, S. E. Tsutakawa, I. Rodic, S. Classen, J. A. Tainer, G. L. Hura, High-throughput SAXS for the characterization of biomolecules in solution: a practical approach. *Methods Mol. Biol.* **1091**, 245-258 (2014).

[0600] 38. A. Pause, B. Peterson, G. Schaffar, R. Stearman, R. D. Klausner, Studying interactions of four proteins in the yeast two-hybrid system: structural resemblance of the pVHL/elongin BC/hCUL-2 complex with the ubiquitin ligase complex SKP1/cullin/F-box protein. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **96**, 9533-9538 (1999).

[0601] 39. B. Sandrock, J. M. Egly, A yeast four-hybrid system identifies Cdk-activating kinase as a regulator of the XPD helicase, a subunit of transcription factor IIH. *J. Biol. Chem.* **276**, 35328-35333 (2001).

[0602] 40. A. S. Dixon, M. K. Schwinn, M. P. Hall, K. Zimmerman, P. Otto, T. H. Lubben, B. L. Butler, B. F. Binkowski, T. Machleidt, T. A. Kirkland, M. G. Wood, C. T. Eggers, L. P. Encell, K. V. Wood, NanoLuc Complementation Reporter Optimized for Accurate Measurement of Protein Interactions in Cells. *ACS Chem. Biol.* **11**, 400-408 (2016).

[0603] 41. Y.-C. Kwon, M. C. Jewett, High-throughput preparation methods of crude extract for robust cell-free protein synthesis. *Sci. Rep.* **5**, 8663 (2015).

[0604] 42. J. R. Porter, C. I. Stains, B. W. Jester, I. Ghosh, A general and rapid cell-free approach for the interrogation of protein-protein, protein-DNA, and protein-RNA interactions and their antagonists utilizing split-protein reporters. *J. Am. Chem. Soc.* **130**, 6488-6497 (2008).

[0605] 43. S. L. Maude, T. W. Laetsch, J. Buechner, S. Rives, M. Boyer, H. Bittencourt, P. Bader, M. R. Verneris, H. E. Stefanski, G. D. Myers, M. Qayed, B. De Moerloose, H. Hiramatsu, K. Schlis, K. L.

Davis, P. L. Martin, E. R. Nemecek, G. A. Yanik, C. Peters, A. Baruchel, N. Boissel, F. Mechinaud, A. Balduzzi, J. Krueger, C. H. June, B. L. Levine, P. Wood, T. Taran, M. Leung, K. T. Mueller, Y. Zhang, K. Sen, D. Lebwohl, M. A. Pulsipher, S. A. Grupp, Tisagenlecleucel in Children and Young Adults with B-Cell Lymphoblastic Leukemia. *N. Engl. J. Med.* **378**, 439-448 (2018).

[0606] 44. S. S. Neelapu, F. L. Locke, N. L. Bartlett, L. J. Lekakis, D. B. Miklos, C. A. Jacobson, I. Braunschweig, O. O. Oluwole, T. Siddiqi, Y. Lin, J. M. Timmerman, P. J. Stiff, J. W. Friedberg, I. W. Flinn, A. Goy, B. T. Hill, M. R. Smith, A. Deol, U. Farooq, P. McSweeney, J. Munoz, I. Avivi, J. E. Castro, J. R. Westin, J. C. Chavez, A. Ghobadi, K. V. Komanduri, R. Levy, E. D. Jacobsen, T. E. Witzig, P. Reagan, A. Bot, J. Rossi, L. Navale, Y. Jiang, J. Aycock, M. Elias, D. Chang, J. Wiezorek, W. Y. Go, Axicabtagene Ciloleucel CAR T-Cell Therapy in Refractory Large B-Cell Lymphoma. *N. Engl. J. Med.* **377**, 2531-2544 (2017).

[0607] 45. J. A. Fraietta, S. F. Lacey, E. J. Orlando, I. Pruteanu-Malinici, M. Gohil, S. Lundh, A. C. Boesteanu, Y. Wang, R. S. O'Connor, W.-T. Hwang, E. Pequignot, D. E. Ambrose, C. Zhang, N. Wilcox, F. Bedoya, C. Dorfmeier, F. Chen, L. Tian, H. Parakandi, M. Gupta, R. M. Young, F. B. Johnson, I. Kulikovskaya, L. Liu, J. Xu, S. H. Kassim, M. M. Davis, B. L. Levine, N. V. Frey, D. L. Siegel, A. C. Huang, E. J. Wherry, H. Bitter, J. L. Brogdon, D. L. Porter, C. H. June, J. J. Melenhorst, Determinants of response and resistance to CD19 chimeric antigen receptor (CAR) T cell therapy of chronic lymphocytic leukemia. *Nat. Med.* **24**, 563-571 (2018).

[0608] 46. C. H. June, R. S. O'Connor, O. U. Kawalekar, S. Ghassemi, M. C. Milone, CAR T cell immunotherapy for human cancer. *Science*. **359**, 1361-1365 (2018).

[0609] 47. A. H. Long, W. M. Haso, J. F. Shern, K. M. Wanhainen, M. Murgai, M. Ingaramo, J. P. Smith, A. J. Walker, M. E. Kohler, V. R. Venkateshwara, R. N. Kaplan, G. H. Patterson, T. J. Fry, R. J. Orentas, C. L. Mackall, 4-1BB costimulation ameliorates T cell exhaustion induced by tonic signaling of chimeric antigen receptors. *Nat. Med.* **21**, 581-590 (2015).

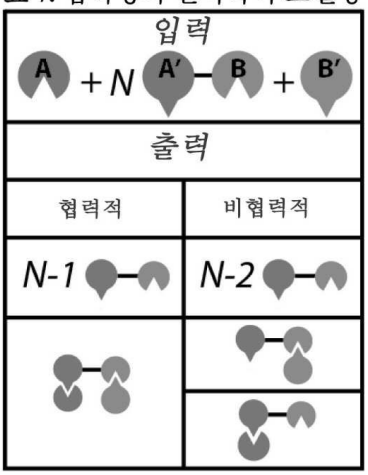
[0610] 48. E. J. Wherry, M. Kurachi, Molecular and cellular insights into T cell exhaustion. *Nat. Rev. Immunol.* **15**, 486-499 (2015).

[0611] 49. E. John Wherry, S. J. Ha, S. M. Kaech, W. Nicholas Haining, S. Sarkar, V. Kalia, S. Subramaniam, J. Blattman, D. L. Barber, R. Ahmed, Molecular Signature of CD8+ T Cell Exhaustion during Chronic Viral Infection. *Immunity*. **27** (2007), doi:10.1016/j.immuni.2007.11.006.

[0612] 50. K. E. Pauken, M. A. Sammons, P. M. Odorizzi, S. Manne, J. Godec, O. Khan, A. M. Drake, Z. Chen, D. R. Sen, M. Kurachi, R. A. Barnitz, C. Bartman, B. Bengsch, A. C. Huang, J. M. Schenkel, G. Vahedi, W. N. Haining, S. L. Berger, E. J. Wherry, Epigenetic stability of exhausted T cells limits durability of reinvigoration by PD-1 blockade. *Science*. **354**, 1160-1165 (2016).

[0613] 51. K. E. Prehoda, W. A. Lim, How signaling proteins integrate multiple inputs: a comparison of N-WASP and Cdk2. *Curr. Opin. Cell Biol.* **14**, 149-154 (2002).

표 7. 협력성의 열역학적 모델링

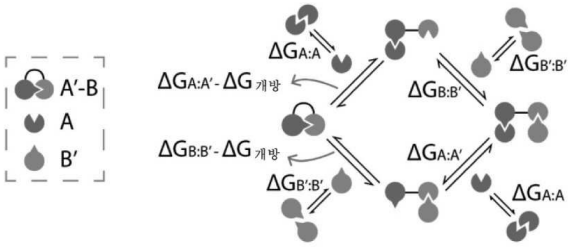


[0614]

[0615] 표 7을 참조하면, 단백질 A, A'-B, 및 B'를 포함하는 유도된 이량체화 시스템의 경우, A'-B 단백질의 화학양론적 과잉(N)은 결합이 비협력성인 경우 부분적으로 조립된 이량체 복합체를 생성하지만, 결합이 협력적이라면 완전히 조립된 삼량체 복합체를 생성한다.

[0616] 본 발명자들은 열역학적 평형에서 협력적으로 유도된 이량체화 시스템을 모델링한다. 하기에 표시된(표 8), 결합 계면이 4개 나선형 번들 내에 매립된 A'-B에 대해 '폐쇄' 상태를 가정하면 A'-B와 A 또는 B'나선형 헤어핀의 결합은 '폐쇄'상태에서 '개방' 상태($\Delta G_{\text{o개방}}$)로 전환하는 에너지 장벽을 극복해야 한다. 그러므로, A'-B와 A 또는 B'간의 결합의 자유 에너지는 각각 $\Delta G_{A:A'} - \Delta G_{\text{개방}}$ 및 $\Delta G_{B:B'} - \Delta G_{\text{개방}}$으로 표현될 수 있으며, 여기서 $\Delta G_{A:A'}$ 및 $\Delta G_{B:B'}$는 융합의 부재 하에 동족 쌍 간 결합의 자유 에너지를 나타낸다. A:A'-B 또는 A-B':B 복합체가 형성되면, 후속 결합은 동족 이종이량체: $\Delta G_{A:A'}$ 또는 $\Delta G_{B:B'}$ 간의 결합으로 간단히 나타낼 수 있다. 본 발명자들은 또한 $(A)_2$ 및 $(B')_2$ 동종이량체의 존재를 관찰하여 이러한 프로세스를 설명하는 자유 에너지 용어를 모델에 추가하였다($\Delta G_{A:A}$ 또는 $\Delta G_{B':B'}$).

표 8



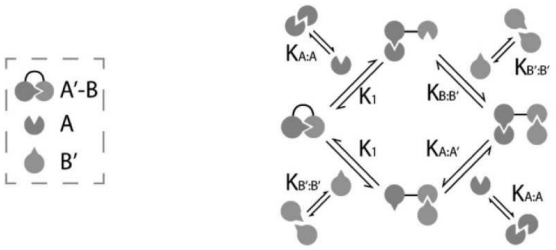
[0617]

[0618] ΔG는 $\Delta G=-RT\ln K$에 의한 평형 상수와 관련이 있으며, 본 발명자들은 K 측면에서 시스템을 더 고려한다. 본 발명자들은 A'-B의 A 또는 B'에 대한 친화도가 동일하다는 가정을 단순화한다(K_1 = [A:A'-B]/([A][A'-B]) = [A'-B:B']/([B][A'-B]). 최종적으로, 본 발명자들은 시스템의 협력성 c를 다른 파트너의 존재 또는 부재 하에서 평형 상수 사이의 비율로 정의한다($c=K_{B:B'}/K_1=K_{A:A'}/K_1$). 완전히 비협력적인 프로세스($c$=1)의 경우, $K_{B:B'}=K_1$ 및 $K_{A:A'}=K_1$ 즉, 제1 결합 이벤트는 후속 결합 이벤트의 친화도에 영향을 주지 않는다.

[0619] $K_1=\exp(-(\Delta G_{A:A'} - \Delta G_{\text{개방}})/RT)$이므로, 자유 에너지 측면에서 c에 대한 방정식을 다시 작성하면 c = exp $c=\exp(\Delta G_{\text{개방}})/RT$가 된다. 따라서, 협력성의 정도는 이량체화기 A'-B의 매립된 결합 계면을 부분적으로 펼침/노출하는데 필요한 자유 에너지의 크기에 의해서만 결정된다.

[0620] 동종이량체화에 대한 평형 상수($K_{A:A}$ 및 $K_{B':B'}$)를 명시적으로 통합하면 각 평형의 절대 위치에만 영향을 미치지만, 협력성의 크기에는 영향을 주지 않는다(표 9 참조). 실제로, A를 예로 들어, 폐쇄 상태에 대한 결합은 $K_1 * K_{A:A}$가되고 개방 상태에 대한 결합은 $K_{A:A'} * K_{A:A}$가 된다. $K_{A:A}$는 분자와 분모 양쪽 모두에 존재하기 때문

에, 이들은 상쇄되고 c는 순전히 K_1 및 $K_{A:A'}$의 상대적 크기로 정의된다.



[0621] **표 9**

[0622] 본 발명자들은 A'-B의 초기 농도의 함수로서 평형에서 A:A'-B:B'의 양을 시뮬레이션하기 위해 *Mathematica*에서 하기 방정식의 시스템을 해결하였다:

$$K_{A:A} = \frac{[A_2]}{[A][A]}$$
$$K_{B':B'} = \frac{[B'_2]}{[B'][B']}$$
$$K_1 = \frac{[A:A'-B]}{[A][A'-B]}$$
$$K_1 = \frac{[B':A'-B]}{[B'][A'-B]}$$
$$K_{A:A'} = \frac{[A:A'-B:B']}{[A][A'-B:B']}$$
$$K_{B:B'} = \frac{[A:A'-B:B']}{[B'][A:A'-B]}$$
$$[A]_{tot} = 2*[A_2] + [A] + [A:A'-B] + [A:A'-B:B']$$
$$[B']_{tot} = 2*[B'_2] + [B'] + [A'-B:B'] + [A:A'-B:B']$$
$$[A'-B]_{tot} = [A'-B:B'] + [A:A'-B'] + [A:A'-B:B']$$

[0623]

[0624] 본 발명자들은 이전의 네이티브 MS 적정 실험으로부터 동족 디자인된 이종이량체(DHD)의 평형 해리 상수가 약 10 nM 범위(*1*)이므로 $K_{A:A'} = K_{B:B'} = 0.1\ nM^{-1}$임을 알았다. 도 12c에 도시된 바와 같이, K_1의 다양한 값 (따라서 협력성 계수, $c = K_{A:A'}/K_1$)은 A'-B의 초기 농도의 함수로서 평형에서 A:A'-B:B'의 양에 대해 상이한 반응을 나타내었다.

[0625] 본 발명자들은 네이티브 MS 실험을 사용하여 K_1을 실험적으로 추정하였다. 10 μM의 ***1***과 ***1'-2'***를 혼합하면 ***1:1'-2'*** 복합체의 양이 검출되지 않아 결합이 매우 약함을 시사한다. 네이티브 MS의 민감도는 검출할 수 있는 종의 농도에 하한을 둔다(0.0375 μM,). 이 값을 사용하여, ***1:1'-2'***의 친화도에 대한 하한을 추정할 수 있다 ($1/K_1 \geq 2.65$ mM). 이는 도 13h에 보고된 991,000의 c 값을 기초로 친화도를 계산하여 얻은 9.91 mM의 값에 가깝다.

[0626] 이 열역학적 모델링은 결합 계면의 폐색을 통해 유도된 이량체화 시스템에 대해 결합 협력성이 달성될 수 있음을 보여준다. 본 발명자들은 가요성 링커를 통해 헤어핀을 융합하여 이를 달성하였는데, 이는 이러한 구성의 자발적 접힘이 토폴로지와 같은 4개의 나선형 번들 내부에 상호 작용 계면을 매립할 것이라고 합리적으로 설명한다. 이러한 구조의 형성은: *i)* DHD 구조와 일치하는 SAXS 프로파일, *ii)* DHD 토폴로지의 펼침을 위한 ΔSASA와 일치하는 화학적 변성 실험으로부터의 *m*-값, 및 *iii)* $\Delta G_{개방} < \Delta G_{접힘}$에 의해 확증되는데, 이는 결합 계면을 노출하면 이러한 융합된 구성의 부분적인 펼침을 필요로 하지만 이러한 단백질의 접힘 자유 에너지를 초과하지 않는다는 것(물리적으로 비현실적인 시나리오)을 시사한다.

[0627] **재료 및 방법**

[0628] **버퍼 및 배지 레시피**

[0629] TBM-5052: 1.2% [wt/vol] 트립톤, 2.4% [wt/vol] 효모 추출물, 0.5% [wt/vol] 글리세롤, 0.05% [wt/vol] D-글루코스, 0.2% [wt/vol] D-락토스, 25 mM Na2HPO4, 25 mM KH2PO4, 50 mM NH4Cl, 5 mM Na2SO4, 2 mM MgSO4, 10 μM FeCl3, 4 μM CaCl2, 2 μM MnCl2, 2 μM ZnSO4, 400 nM CoCl2, 400 nM NiCl2, 400 nM CuCl2, 400 nM Na2MoO4, 400 nM Na2SeO3, 400 nM H3BO3.

[0630] 용해 버퍼: 20 mM Tris, 300 mM NaCl, 20 mM 이미다졸, 실온에서 pH 8.0.

[0631] 세척 버퍼: 20 mM Tris, 300 mM NaCl, 30 mM 이미다졸, 실온에서 pH 8.0.

[0632] 용출 버퍼: 20 mM Tris, 300 mM NaCl, 250 mM 이미다졸, 실온에서 pH 8.0.

[0633] TBS 버퍼: 20 mM Tris pH 8.0, 100 mM NaCl.

[0634] YPAD buffer: 펩톤 20 g/L, 효모 추출물 10 g/L, 아데닌 설페이트 10 μg/L, 덱스트로스(20 g/L).

[0635] C-Trp-Ura-Leu-His+Adenine: 헤미설페이트+글루코스.

[0636] 아미노산이 없는 효모 질소 염기(6.7 g/L), 합성 DO 배지(-Leu/-His/-Trp/-Ura)(1.4 g/L), 덱스트로스(20 g/L), 아데닌 헤미설페이트(10 μg/L).

[0637] **합성 유전자의 제작**

[0638] 대장균에서 단백질 발현을 위해, 합성 유전자를 Genscript 사(미국 뉴저지주 피스카타웨이 소재)로부터 주문하고 NdeI와 XhoI 부위 사이에 삽입된 pET21-NESG 대장균 발현 벡터에 전달하였다. 각 발현 구조물에 대해, 헥사히스티딘 태그에 이어서 담배 에칭 바이러스(TEV) 프로테아제 절단 부위(GSSHHHHHHSSGENLYFQGS)(서열번호 328)를 단백질의 N-말단에 프레임에 추가하였다. 벡터에서 C-말단 헥사히스티딘 태그의 발현을 방지하기 위해 단백질 코딩 서열의 3' 말단에 정지 코돈을 도입하였다.

[0639] 효모-2-하이브리드(Y2H) 연구를 위한 유전자를 GAL4 DNA-결합 도메인(poDBD) 및 GAL4 전사 활성화 도메(poAD)을 보유하는 플라스미드로 클로닝하였다(*2*). 입력 단백질을 플라스미드 V510(우라실 영양요구성 선택 마커) 및 MX1(블레오마이신 선택 마커)에 클로닝하였다. 유전자를 ADH1 프로모터의 제어 하에 발현하였다.

[0640] **단백질 발현**

[0641] 플라스미드를 단백질 발현을 위해 화학적으로 적합한 대장균 발현 균주 Lemo21™(DE3)(New England Biolabs)으로 형질 전환하였다. 형질 전환 및 밤새 성장 후, 단일 콜로니를 37℃에서 18시간 동안 225rpm으로 진탕시키면서 한천 플레이트로부터 100 μg/mℓ 카르베니실린(pET21-NESG 벡터 용)을 함유하는 5 mℓ Luria-Bertani(LB) 배지로 골라내었다. 단백질을 자동유도(autoinduction) 방법을 사용하여 발현하였다(*7*): 스타터 배양액을 100 μg/mℓ 카르베니실린을 함유하는 500 mℓ TBM-5052로 희석하고 37℃에서 24시간 동안 225 rpm으로 진탕 배양하였다.

[0642] **친화성 정제**

[0643] 대장균 세포를 4℃에서 5000 rcf에서 15분 동안 원심 분리하여 수거하고 18 mℓ 용해 버퍼에 재현탁시켰다. EDTA가 없는 칵테일 프로테아제 억제제(Roche), 리소자임, 및 DNAse를 재현탁된 세포 펠릿에 첨가한 후 70% 전력으로 5분 동안 초음파 처리를 통해 세포 용해를 수행하였다. 용해물을 4℃ 및 18,000 rpm에서 45분 동안 원심 분리하여 정화하고 용해 버퍼로 사전 평형화된 Ni-NTA(Qiagen) 컬럼에 적용하였다. 컬럼을 5 컬럼 부피(CV)의 세척 버퍼로 2회 세척한 다음 단백질 용출을 위한 5 CV의 용출 버퍼로 세척하였다.

[0644] **크기 배제 크로마토그래피(SEC)**

[0645] 용출된 단백질을 용해 버퍼로 버퍼 교환하였다. N-말단 헥사히스티딘 태그를 100 mg의 단백질에 대해 1 mg TEV의 비율로 실온에서 밤새 TEV 프로테아제로 절단하였다. TEV 절단 후, 샘플을 신선한 Ni-NTA 컬럼에 통과시키고 1.5 CV의 용해 버퍼로 세척하고, 흐름을 수집하였다. 생성된 단백질을 TBS 버퍼에서 Superdex™ 75 10/300 증가 컬럼(GE Healthcare)을 사용하여 SEC에 의해 정제하였다.

[0646] **원형 이색성(CD) 측정**

[0647] 0.1-cm 큐벳에서 PBS pH 7.4에서 0.25 mg/mℓ로 희석된 단백질 샘플을 사용하여, 원형 이색성(CD) 파장 스캔(260 내지 195 nm) 및 온도 용융(25 내지 95℃)을 AVIV™ 모델 420 CD 분광기를 사용하여 수행하였다. 온도 용융을 4℃/분의 가열 속도로 수행하였고 222 nm에서 타원도의 변화로 모니터링하였다.

[0648] GdmCl 적정을 교반 막대가 있는 1-㎝ 큐벳에서 0.08 ㎎/㎖ 내지 0.025 ㎎/㎖의 단백질 농도로 25℃의 PBS pH 7.4에서 자동화된 적정 장치를 사용하여 JASCO™ model J-1500에서 수행하였다. 각 적정은 각 단계에 대해 30초의 혼합 시간과 함께 최대 7.4 M까지 적어도 34개의 균일하게 분포된 GdmCl 농도 지점으로 구성되었다. 적정 용액은 PBS 및 GdmCl에서 동일한 농도의 단백질로 구성되었다.

[0649] **CD 데이터 분석 및 모델 피팅**

[0650] 평형 변성 데이터를 피팅하여 접힘 자유 에너지를 얻었다. 융합된 헤어핀 구조물은 2상 펼침 전환을 가졌으며, 이는 각각의 에너지 경관(landscape)에 중간체가 존재함을 나타낸다. 네이티브 MS는 링커 0, 링커 2, 링커 6 및 링커 12가 버퍼에서 거의 독점적으로 단량체임을 보여주었으므로(데이터 미도시), 이러한 중간체가 부분적으로 접힌 단량체 종이라고 결론지었다. 따라서, 이러한 단백질의 화학적 변성 데이터는 단분자 3-상태 모델에 적합하였다:

[0651] $$N \Leftrightarrow I \Leftrightarrow D$$

[0652] 여기서, N은 완전히 접힌 상태를 나타내고, I는 부분적으로 접혀진 중간체를 나타내며, D는 변성된 상태를 나타낸다. 각 종의 분율은 각각 제1 및 제2 전환에 대한 평형 상수인 $K_1 = [I]/[N]$ 및 $K_2 = [D]/[I]$의 함수로 작성될 수 있다.

[0653] $$f_N = (1 + K_1 + K_1 \cdot K_2)^{-1}$$
$$f_I = (1 + K_2 + \frac{1}{K_1})^{-1}$$
$$f_D = (1 + \frac{1}{K_2} + \frac{1}{K_1 \cdot K_2})^{-1}$$

[0654] 평형 화학적 변성 실험의 맥락에서, 펼침의 자유 에너지는 변성제 농도의 선형 함수이다:

[0655] $$\Delta G_{[den]} = \Delta G_{버퍼} - m \cdot [den]$$

[0656] 여기서, $\Delta G_{[den]}$는 주어진 농도의 변성제에서 시스템의 자유 에너지를 나타내고, $\Delta G_{버퍼}$는 변성제가 부재 시 해당하는 자유 에너지 변화이며, m은 펼침 시 용매 접근 가능한 표면적의 변화와 관련된 비례 상수이다 $(\Delta SASA)$. 따라서, 각 전이와 관련된 평형 상수에 대한 변성제의 효과는 버퍼에서 자유 에너지 차이와 특이적인 m-값의 함수로 작성될 수 있다:

[0657] $$K_1 = exp(\frac{m_1 \cdot [den] - \Delta G_1}{R \cdot T})$$
$$K_2 = exp(\frac{m_2 \cdot [den] - \Delta G_2}{R \cdot T})$$

[0658] 이러한 표현을 f_N, f_I, f_D에 대한 정의와 조합하여 각 종의 분율 분포를 변성제 농도, 및 각 전이 (버퍼에서)에 해당하는 자유 에너지 변화의 함수로 표현할 수 있다. 최종적으로, CD와 같은 앙상블 분광 기법의 경우, 변성제 농도(독립 변수)의 함수로서 관찰된 신호(종속 변수)는 앙상블(ensemble)에 대한 이들의 부분적 기여도에 의해 가중치를 둔, 각 종에 해당하는 분광 신호의 선형 조합으로 표현될 수 있다:

[0659] $$MRE_{222nm} = f_N \cdot MRE_N + f_I \cdot MRE_I + f_D \cdot MRE_D$$

[0660] 여기서, MRE_N, MRE_I, MRE_D는 각각 네이티브, 중간체 및 변성 상태에 대한 분광 시그니처(기준선)를 나타낸다. 이 방정식을 상이한 링커 단백질에 대한 화학적 변성 데이터를 맞추는 데 사용하였으며, 적합 매개변수는 표 10에 보고되어 있다. 버퍼 내 링커 24의 경우, 네이티브 MS는 상당한 비율의 이량체를 드러내었다(데이터 미도시). 그러므로, 이 모델은 펼침을 설명하는 데 전적으로 적절하지 않으며 이 구조물에 대한 적합 값을 주의해서 해석해야 된다. 그럼에도 불구하고, 상이한 농도의 단백질에서 수행된 변성은 제2 전이의 위치가 농도

와 무관하여 단분자임을 보여주었다. 이 이벤트의 경우, 모델이 유지된다.

[0661] 이들 연결된 헤어핀에 대한 총 m-값은 약 3 kcal mol^{-1} M^{-1}인 것으로 나타났다. m-값은 펼침의 $\Delta SASA$(*8*)과 상관 관계가 있는 것으로 나타났다. 접힌 상태의 경우, PyMOL™을 사용하는 DHD (*1*)의 구조로부터 $SASA$는 8800 $Å^2$로 추정되었다. 펼쳐진 상태의 경우, $SASA$는 ProtSA™(*9, 10*)를 사용하여 추정되었으며 약 20,000 $Å^2$이다. 따라서, 융합된 헤어핀의 단분자 펼침에 대한 $\Delta SASA$는 약 11,000 $Å^2$여야하며, 예상 m-값은 3.3일 것이다. 이 숫자는 이들 링커 단백질에 대한 접힌 상태가 4개의 나선형 번들 토폴로지를 갖는다는 개념과 일치하여 여기에 보고된 적합 매개변수와 밀접하게 일치한다.

[0662] **소각 X-선 산란(SAXS)**

[0663] 단백질 샘플을 25 mM Tris pH 8.0, 150 mM NaCl 및 2% 글리세롤에서 SEC에 의해 정제하였다; 컬럼의 공극 부피 이전의 용출 분율을 버퍼 공제를 위해 공백으로 사용하였다. 산란 측정을 Advanced Light Source에서 SIBYLS™ 12.3.1 빔라인에서 수행하였다. 샘플 대 검출기 거리는 1.5 m였고, X-선 파장(λ)은 1.27 Å였으며, 이는 0.01 내지 0.3 $Å^{-1}$의 산란 벡터 q($q = 4\pi \sin \Theta/\lambda$, 여기서 2Θ은 산란각임) 범위에 해당한다. 동일한 1초 미만의 시간 조각으로 일련의 노출을 각 웰에 대해 취했다: 10초 동안 0.3초 노출로 샘플 당 32 프레임을 생성하였다. 각 샘플에 대해, 농도 의존적 효과를 테스트하기 위해 두 개의 상이한 농도에 대한 데이터를 수집하였다: '낮은' 농도 샘플은 2.5 mg/mℓ 범위이고 '높은' 농도 샘플은 5 mg/mℓ 범위이다. 데이터를 SAXS FrameSlice™ 온라인 서버를 사용하여 처리하였고 ScÅtter™ 소프트웨어 패키지를 사용하여 분석하였다(*11, 12*). FoXS™ 온라인 서버(*13, 14*)를 디자인 모델을 실험적 산란 프로필과 비교하고 적합도 (χ) 값을 계산하는 데 사용하였다.

[0664] **논리 게이트를 위한 효모 2-하이브리드 분석**

[0665] 효모 균주 PJ69-4a(MATa trp1-901 leu2-3,112 ura3-52 his3-200 gal4(결실됨) gal80(결실됨) LYS2::GAL1-HIS3 GAL2-ADE2 met2::GAL7-lacZ)의 화학적으로 적합한 세포를 LiAc/SS 캐리어 DNA/PEG 방법을 사용하여 DNA 결합 도메인(DBD) 또는 활성화 도메인(AD)을 함유하는 적절한 플라스미드 쌍으로 형질 전환하였다(*15*). 2개의 입력 CIPHR 논리 게이트의 경우, 입력 단백질을 인코딩하는 유전자(선택 마커와 함께)를 Ura3 유전자좌(우라실 영양요구성 선택 마커) 또는 YCR043 유전자좌(블레오 마이신 선택 마커) 중 하나 또는 양쪽 모두에 유 전적으로 통합하였다. 3개의 입력 CIPHR 논리 게이트의 경우, 2개의 입력 단백질을 인코딩하는 유전자를 기재된 바와 같이, 유전적으로 통합하였으며, 추가 입력은 p2a 및 핵 국소화 서열(GSGATNFSLLKQAGDVEENPGPGDKAELIPEPPKKKRKVELGTA; 서열번호 330)로 분리된 AD 또는 DBD 플라스미드 중 어느 하나의 다운스트림에 클로닝되었다. p2a 서열은 이종이량체를 "단량체 단백질"로부터 별개의 단백질로 만들기 위해 번역 절단을 확보한다. 형질 전환된 효모 세포의 선택을 트립토판 및 류신이 결핍된 합성 드롭 아웃(SDO) 배지에서 30℃에서 1.000 pm으로 진탕하면서 48시간 동안 수행하였다. 생성된 배양액을 1 : 100으로 희석하고 트립토판 및 류신이 결핍된 신선한 SDO 배지에서 16시간 동안 성장시킨 후, 트립토판, 류신 및 히스티딘이 결핍된 신선한 SDO 배지에서 1 : 100으로 희석하였다. 배양액을 30℃에서 1,000 r.p.m.으로 진탕 배양하였다. 히스티딘이 결핍된 배지에서 효모 세포의 성장을 위해서는 DBD 및 전사 활성화 도메인을 근접시키는 것이 필요하기 때문에, 논리 게이트의 성공적인 활성화는 효모 세포의 성장으로 표시되었다(*16, 17*). 효모 세포의 광학 밀도를 24시간, 48시간, 및 72시간에 기록하였다.

표 10. 평형 화학적 변성에 적합한 매개변수. 오류는 피팅 오류를 나타낸다.

	링커 0	링커 2	링커 6	링커 12	링커 24
$\Delta G_1^{(N \Leftrightarrow I)}$ (kcal mol^{-1})	3.6 (±0.4)	3.5 (±0.2)	3.5 (±0.2)	2.7 (±0.1)	3.7 (±0.3)
$\Delta G_2^{(I \Leftrightarrow D)}$ (kcal mol^{-1})	9.8 (±0.6)	10.7 (±0.4)	12.2 (±0.4)	10.6 (±0.5)	10.4 (±0.8)
$\Delta G_{tot}^{(N \Leftrightarrow D)}$ (kcal mol^{-1})	13.5 (±0.7)	14.1 (±0.4)	15.7 (±0.5)	13.3 (±0.5)	14.1 (±0.8)
m_1 (kcal mol^{-1} M^{-1})	1.1 (±0.2)	1.0 (±0.1)	0.9 (±0.1)	0.75 (±0.05)	1.1 (±0.1)
m_2 (kcal mol^{-1} M^{-1})	1.8 (±0.1)	1.97 (±0.07)	2.22 (±0.08)	1.96 (±0.08)	2.0 (±0.1)
m_{tot} (kcal mol^{-1} M^{-1})	2.9 (±0.2)	3.0 (±0.1)	3.1 (±0.1)	2.71 (±0.09)	3.1 (±0.2)
MRE_N (deg cm^2 dmol^{-1})	-23,574 (±114)	-27,561 (±84)	-24,712 (±63)	-33,849 (±131)	-26,438 (±123)
MRE_I (deg cm^2 dmol^{-1})	-16,330 (±749)	-18,139 (±540)	-14,779 (±710)	-17,362 (±1,158)	-15,567 (±914)
MRE_D (deg cm^2 dmol^{-1})	-525 (±107)	-785 (±82)	-937 (±68)	-1,104 (±99)	-1,125 (±133)

[0666]

[0667] **참고문헌**

[0668] 1. Z. Chen, S. E. Boyken, M. Jia, F. Busch, D. Flores-Solis, M. J. Bick, P. Lu, Z. L. VanAernum, A. Sahasrabuddhe, R. A. Langan, S. Bermeo, T. J. Brunette, V. K. Mulligan, L. P. Carter, F. DiMaio, N. G. Sgourakis, V. H. Wysocki, D. Baker, Programmable design of orthogonal protein heterodimers. *Nature*. **565**, 106-111 (2019).

[0669] 2. S. E. Boyken, Z. Chen, B. Groves, R. A. Langan, G. Oberdorfer, A. Ford, J. M. Gilmore, C. Xu, F. DiMaio, J. H. Pereira, B. Sankaran, G. Seelig, P. H. Zwart, D. Baker, De novo design of protein homo-oligomers with modular hydrogen-bond network-mediated specificity. *Science*. **352**, 680-687 (2016).

[0670] 3. A. S. Dixon, M. K. Schwinn, M. P. Hall, K. Zimmerman, P. Otto, T. H. Lubben, B. L. Butler, B. F. Binkowski, T. Machleidt, T. A. Kirkland, M. G. Wood, C. T. Eggers, L. P. Encell, K. V. Wood, NanoLuc Complementation Reporter Optimized for Accurate Measurement of Protein Interactions in Cells. *ACS Chem. Biol.* **11**, 400-408 (2016).

[0671] 4. M. E. Lee, W. C. DeLoache, B. Cervantes, J. E. Dueber, A Highly Characterized Yeast Toolkit for Modular, Multipart Assembly. *ACS Synth. Biol.* **4**, 975-986 (2015).

[0672] 5. A. S. Khalil, T. K. Lu, C. J. Bashor, C. L. Ramirez, N. C. Pyenson, J. K. Joung, J. J. Collins, A synthetic biology framework for programming eukaryotic transcription functions. *Cell*. **150**, 647-658 (2012).

[0673] 6. A. Aranda-Diaz, K. Mace, I. Zuleta, P. Harrigan, H. El-Samad, Robust Synthetic Circuits for Two-Dimensional Control of Gene Expression in Yeast. *ACS Synth. Biol.* **6**, 545-554 (2017).

[0674] 7. F. W. Studier, Protein production by auto-induction in high density shaking cultures. *Protein Expr. Purif.* **41**, 207-234 (2005).

[0675] 8. J. K. Myers, C. N. Pace, J. M. Scholtz, Denaturant m values and heat capacity changes: relation to changes in accessible surface areas of protein unfolding. *Protein Sci.* **4**, 2138-2148 (1995).

[0676] 9. P. Bernado, M. Blackledge, J. Sancho, Sequence-specific solvent accessibilities of protein residues in unfolded protein ensembles. *Biophys. J.* **91**, 4536-4543 (2006).

[0677] 10. J. Estrada, P. Bernado, M. Blackledge, J. Sancho, ProtSA: a web application for calculating sequence specific protein solvent accessibilities in the unfolded ensemble. *BMC Bioinformatics*. **10**, 104 (2009).

[0678] 11. K. N. Dyer, M. Hammel, R. P. Rambo, S. E. Tsutakawa, I. Rodic, S. Classen, J. A. Tainer, G. L. Hura, High-throughput SAXS for the characterization of biomolecules in solution: a practical approach. *Methods Mol. Biol.* **1091**, 245-258 (2014).

[0679] 12. R. P. Rambo, J. A. Tainer, Characterizing flexible and intrinsically unstructured biological macromolecules by SAS using the Porod-Debye law. *Biopolymers*. **95**, 559-571 (2011).

[0680] 13. D. Schneidman-Duhovny, M. Hammel, A. Sali, FoXS: a web server for rapid computation and fitting of SAXS profiles. *Nucleic Acids Res.* **38**, W540-4 (2010).

[0681] 14. D. Schneidman-Duhovny, M. Hammel, J. A. Tainer, A. Sali, Accurate SAXS profile computation and its assessment by contrast variation experiments. *Biophys. J.* **105**, 962-974 (2013).

[0682] 15. R. H. Schiestl, R. D. Gietz, High efficiency transformation of intact yeast cells using single stranded nucleic acids as a carrier. *Curr. Genet.* **16**, 339-346 (1989).

[0683] 16. C. T. Chien, P. L. Bartel, R. Sternglanz, S. Fields, The two-hybrid system: a method to identify and clone genes for proteins that interact with a protein of interest. *Proc. Natl. Acad. Sci. U. S. A.* **88**, 9578-9582 (1991).

[0684] 17. P. L. Bartel, J. A. Roecklein, D. SenGupta, S. Fields, A protein linkage map of Escherichia coli bacteriophage T7. *Nat. Genet.* **12**, 72-77 (1996).

[0685] 18. Z. L. VanAernum, J. D. Gilbert, M. E. Belov, A. A. Makarov, S. R. Horning, V. H. Wysocki, Surface-Induced Dissociation of Noncovalent Protein Complexes in an Extended Mass Range Orbitrap Mass Spectrometer. *Anal. Chem.* **91**, 3611-3618 (2019).

[0686] 19. M. T. Marty, A. J. Baldwin, E. G. Marklund, G. K. A. Hochberg, J. L. P. Benesch, C. V. Robinson, Bayesian deconvolution of mass and ion mobility spectra: from binary interactions to polydisperse ensembles. *Anal. Chem.* **87**, 4370-4376 (2015).

[0687] 20. Y.-C. Kwon, M. C. Jewett, High-throughput preparation methods of crude extract for robust cell-free protein synthesis. *Sci. Rep.* **5**, 8663 (2015).

[0688] 21. M. C. Jewett, J. R. Swartz, Mimicking the Escherichia coli cytoplasmic environment activates long-lived and efficient cell-free protein synthesis. *Biotechnol. Bioeng.* **86**, 19-26 (2004).

[0689] 22. A. D. Silverman, N. Kelley-Loughnane, J. B. Lucks, M. C. Jewett, Deconstructing Cell-Free Extract Preparation for in Vitro Activation of Transcriptional Genetic Circuitry. *ACS Synth. Biol.* **8**, 403-414 (2019).

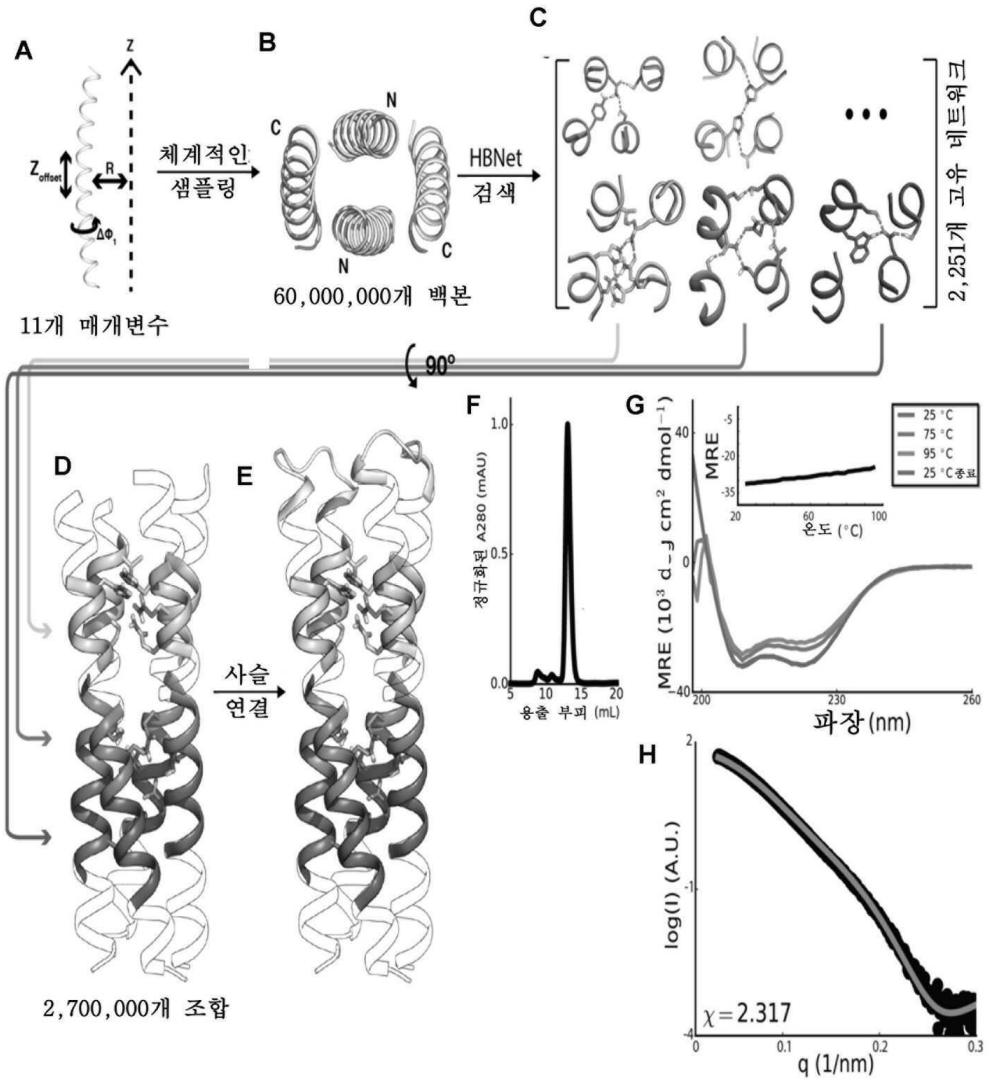
[0690] 23. J. R. Swartz, M. C. Jewett, K. A. Woodrow, in *Recombinant Gene Expression: Reviews and Protocols*, P. Balbas, A. Lorence, Eds. (Humana Press, Totowa, NJ, 2004), pp. 169-182.

[0691] 24. V. Munoz, L. Serrano, Elucidating the folding problem of helical peptides using empirical parameters. III. Temperature and pH dependence. *J. Mol. Biol.* **245**, 297-308 (1995).

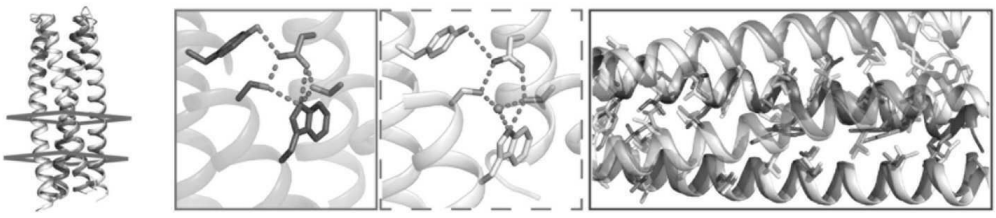
[0692] 23. V. Munoz, L. Serrano, Elucidating the folding problem of helical peptides using empirical parameters. III. Temperature and pH dependence. *J. Mol. Biol.* **245**, 297-308 (1995).

도면

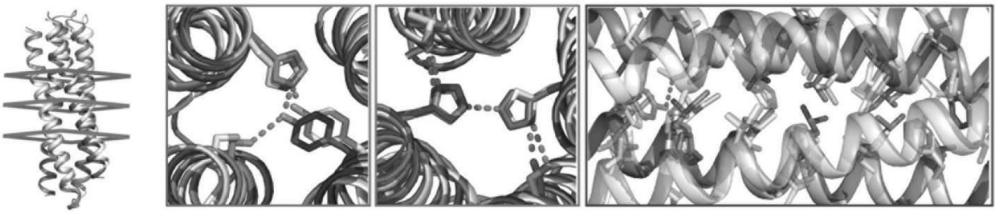
도면1



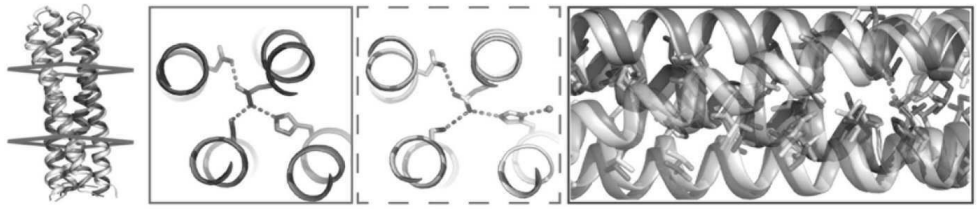
도면2a



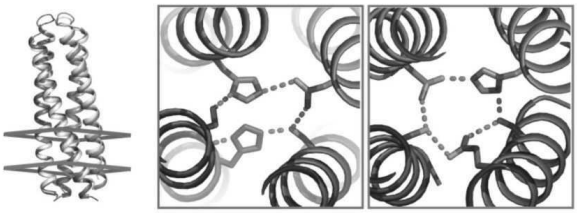
도면2b



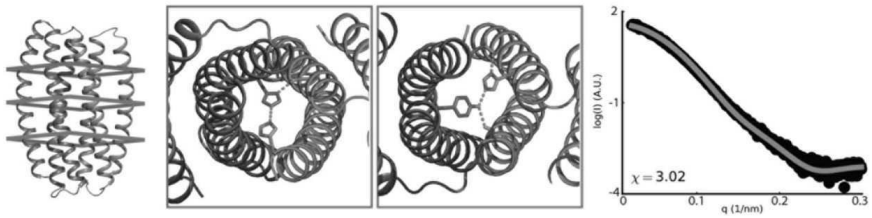
도면2c



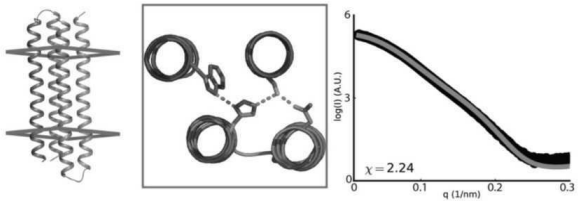
도면2d



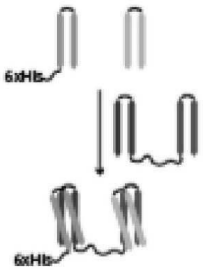
도면2e



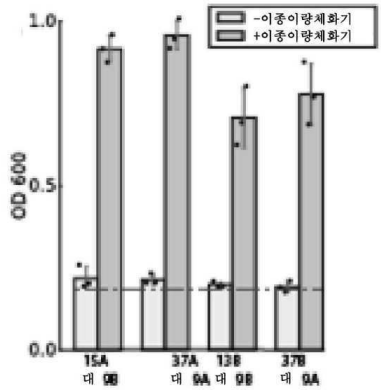
도면2f



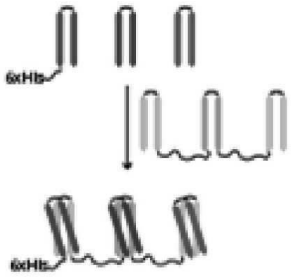
도면3a



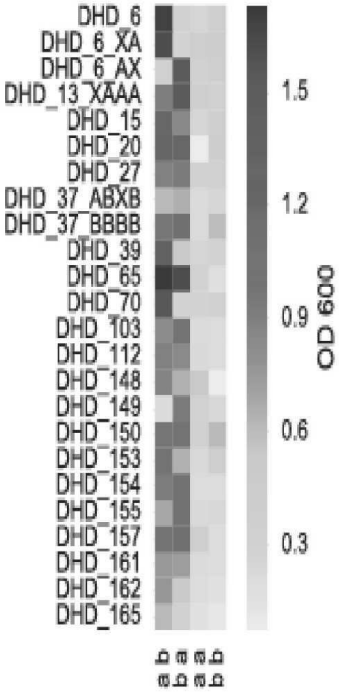
도면3b



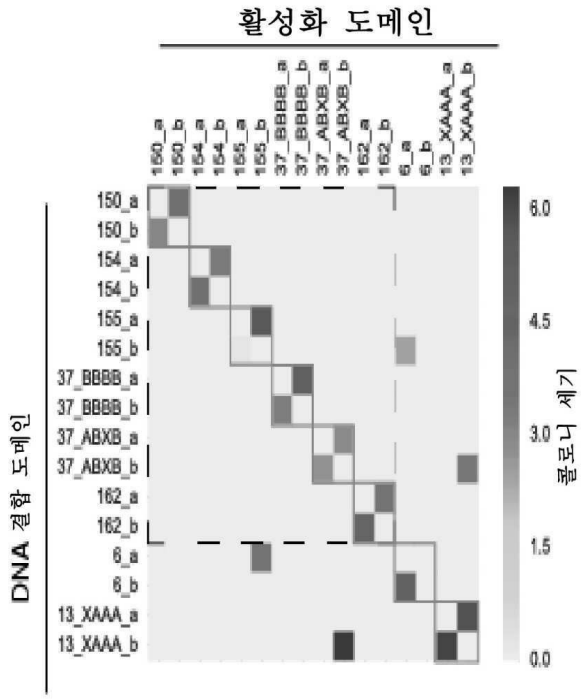
도면3c



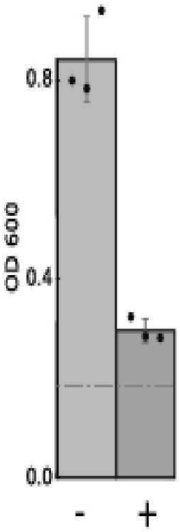
도면4a



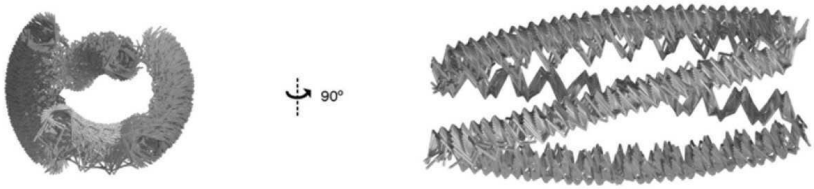
도면4b



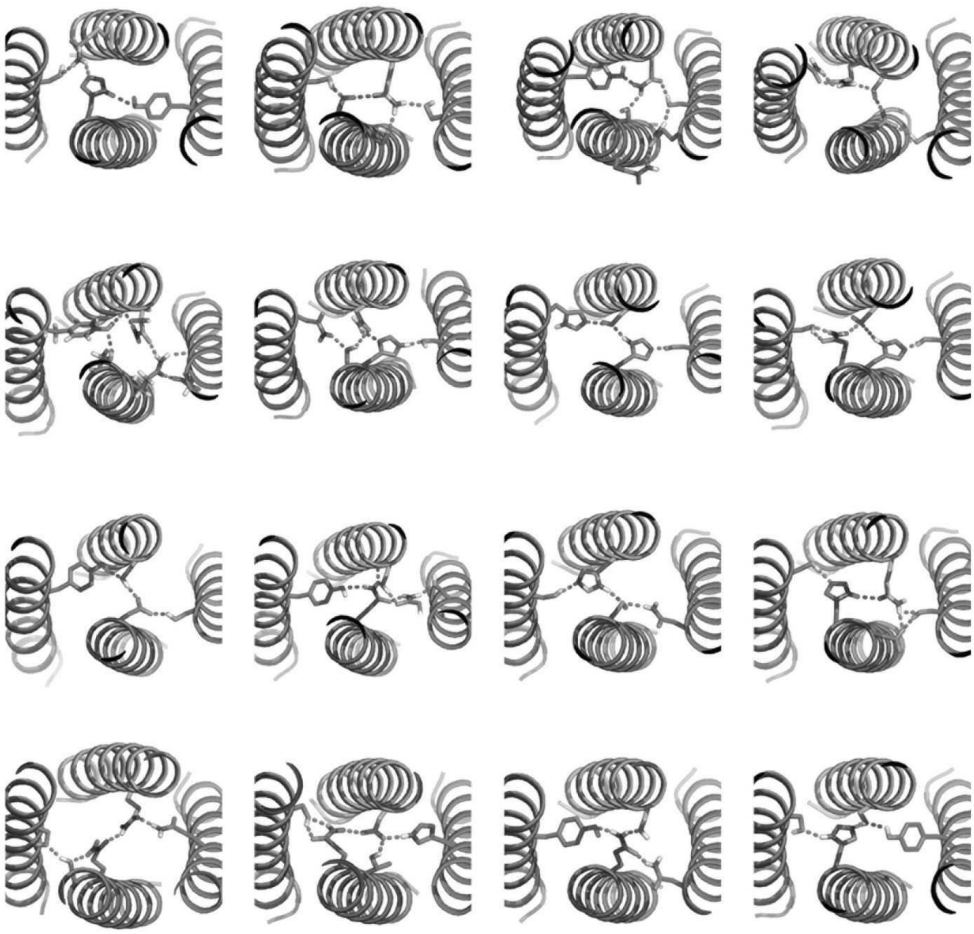
도면4c



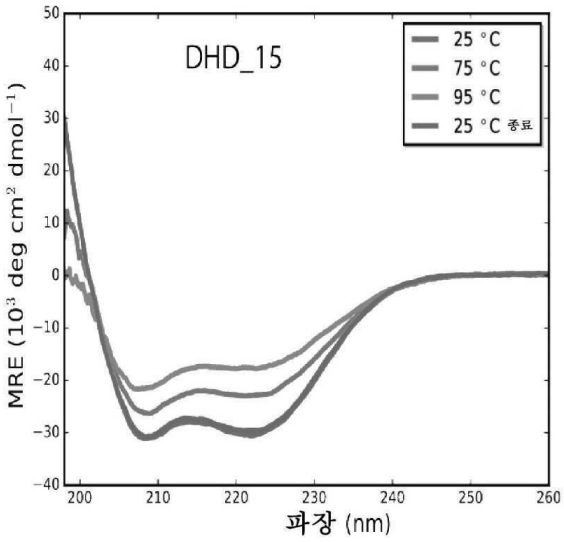
도면5a

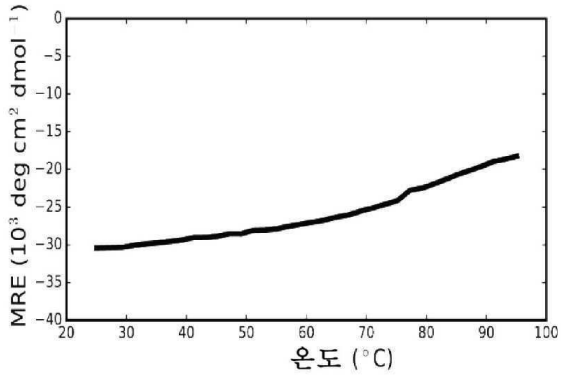


도면5b

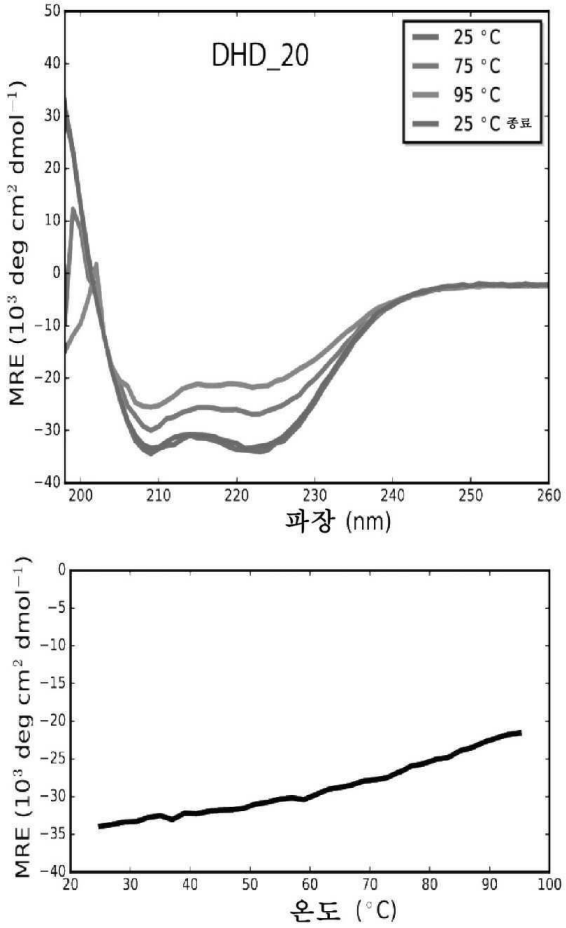


도면6a

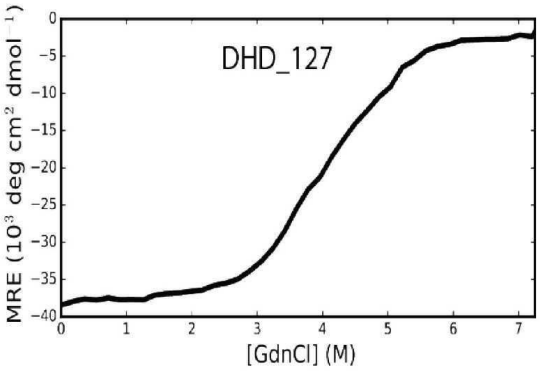

DHD_15
25 °C
75 °C
95 °C
25 °C 종료
MRE (10³ deg cm² dmol⁻¹)
파장 (nm)


MRE (10³ deg cm² dmol⁻¹)
온도 (°C)

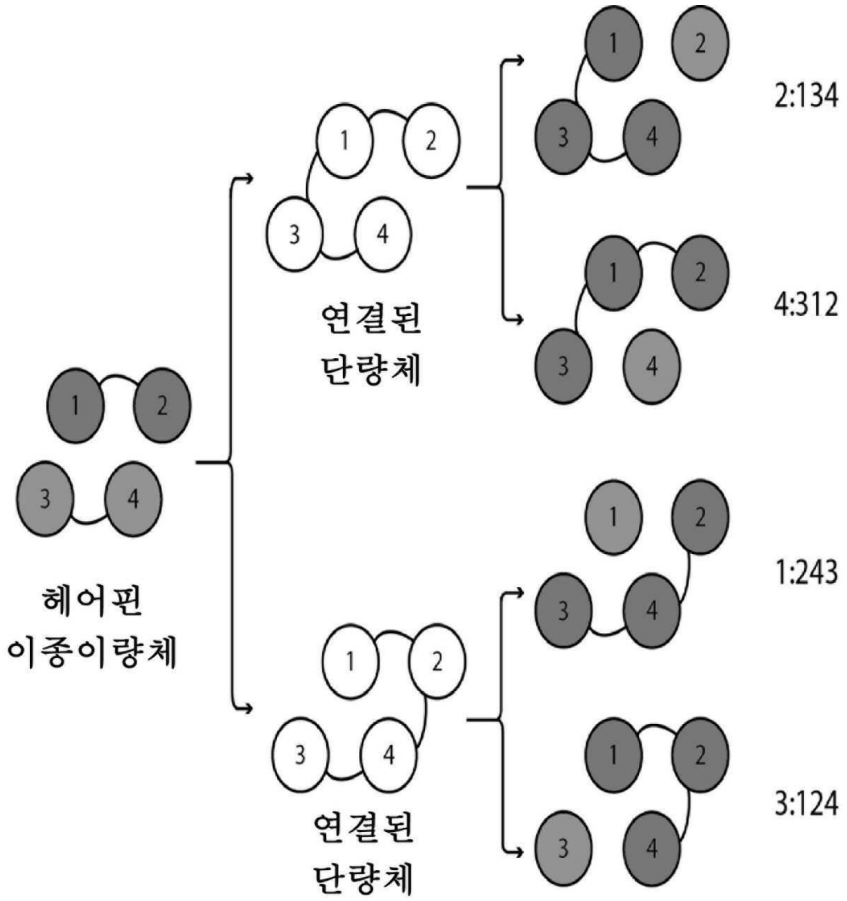
도면6b


DHD_20
25 °C
75 °C
95 °C
25 °C 종료
MRE (10³ deg cm² dmol⁻¹)
파장 (nm)
MRE (10³ deg cm² dmol⁻¹)
온도 (°C)

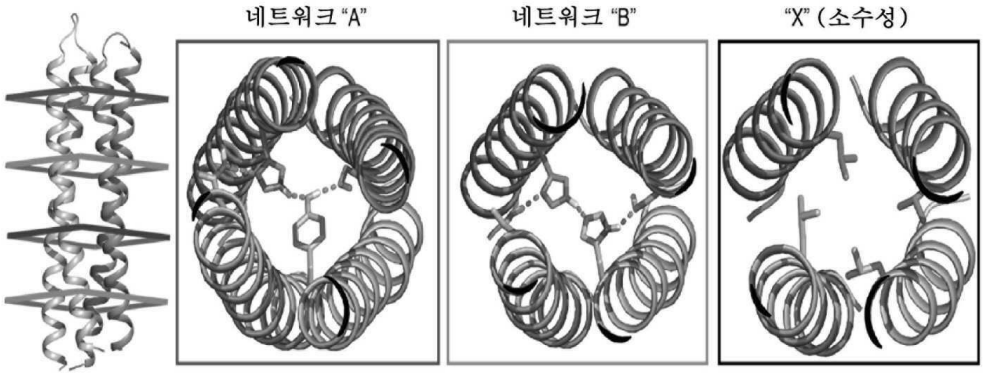
도면6c


DHD_127
MRE (10³ deg cm² dmol⁻¹)
[GdnCl] (M)

도면7a


헤어핀
이종이량체
연결된
단량체
연결된
단량체
2:134
4:312
1:243
3:124

도면7b


네트워크 "A"
네트워크 "B"
"X" (소수성)

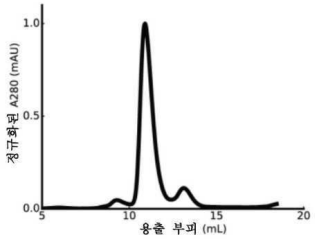
도면8a



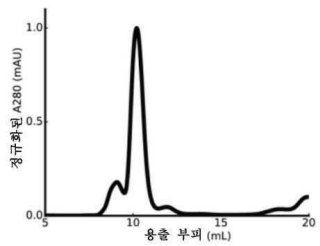
도면8b



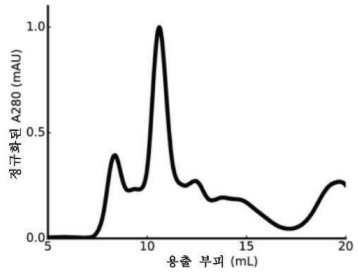
도면8c



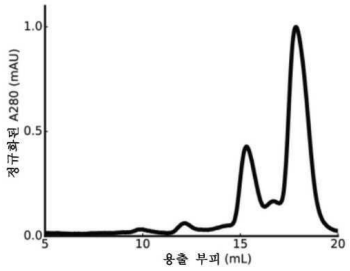
도면8d



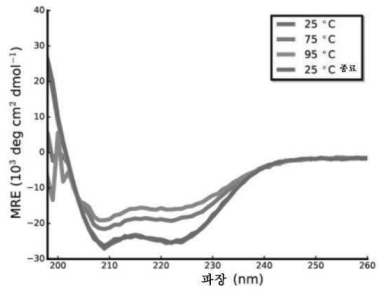
도면8e



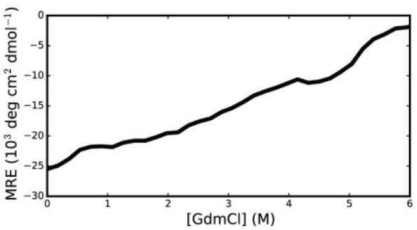
도면8f



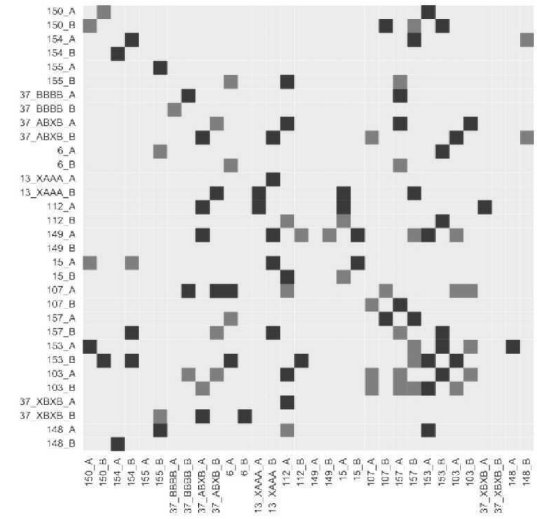
도면8g



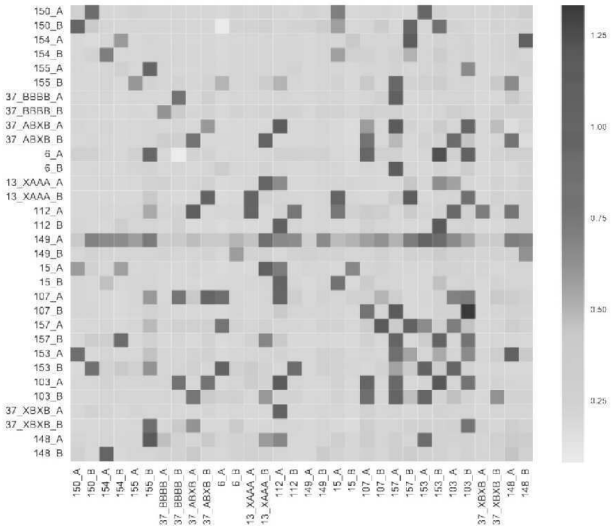
도면8h



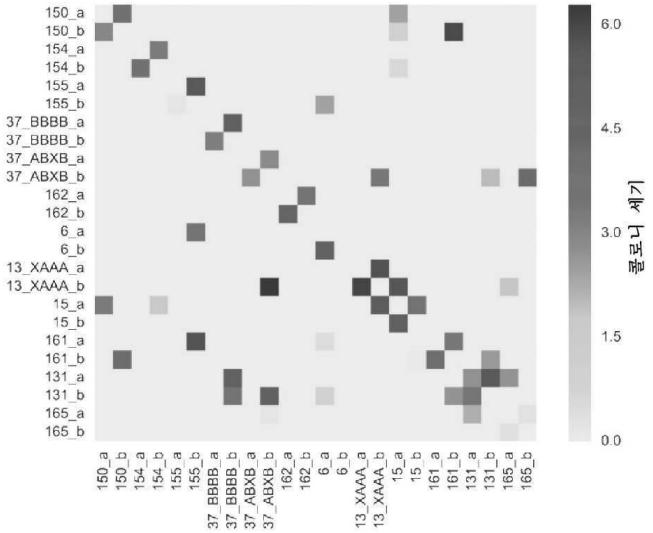
도면9a



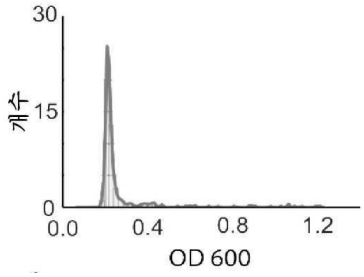
도면9b



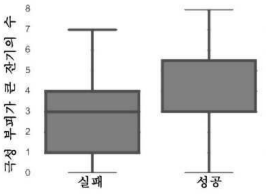
도면9c



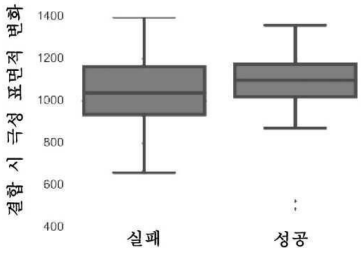
도면9d



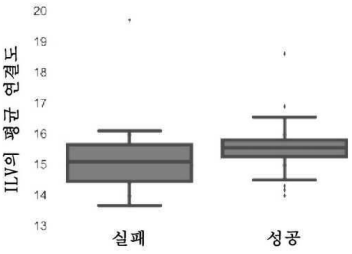
도면9e



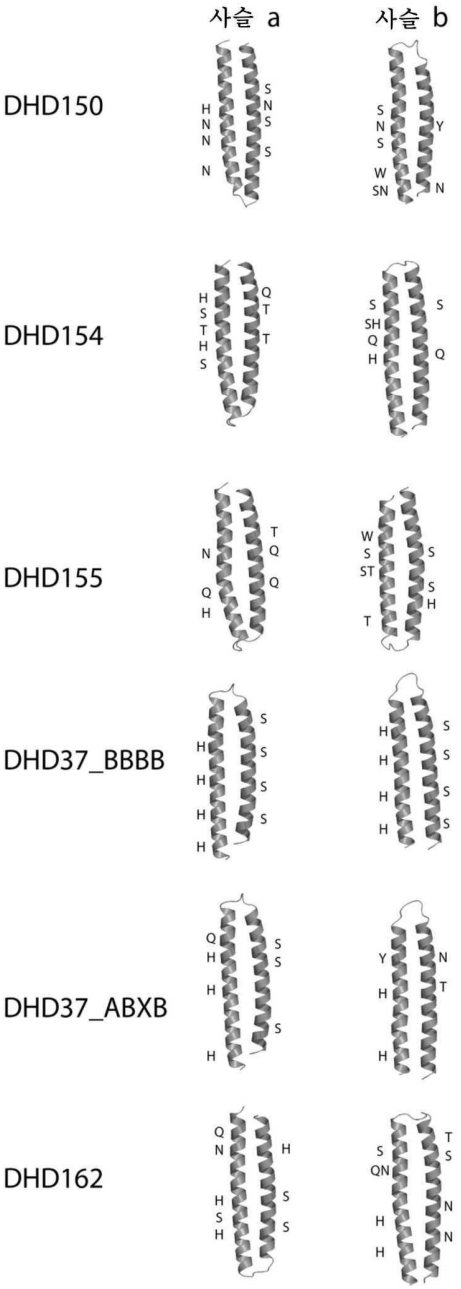
도면9f



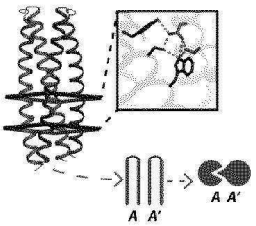
도면9g



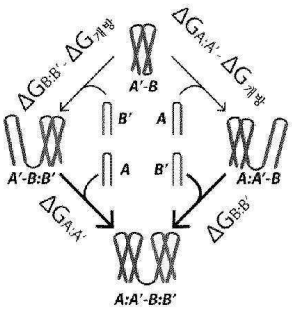
도면10


사슬 a
사슬 b
DHD150
DHD154
DHD155
DHD37_BBBB
DHD37_ABXB
DHD162

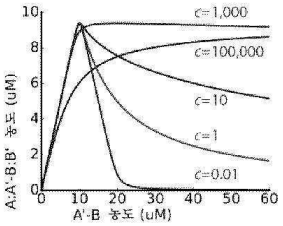
도면11a


A A'
A A'

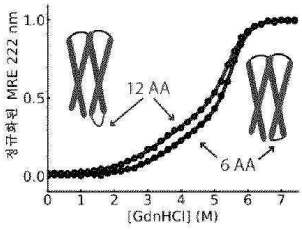
도면11b



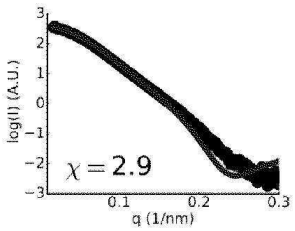
도면11c



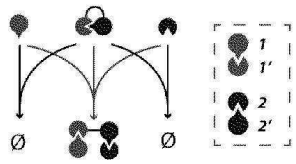
도면11d



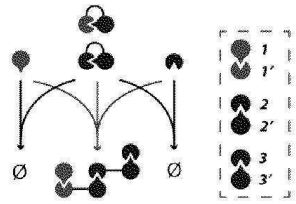
도면11e



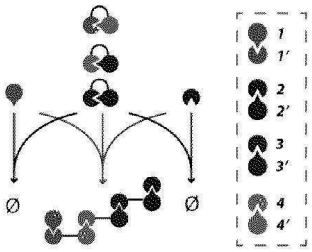
도면11f



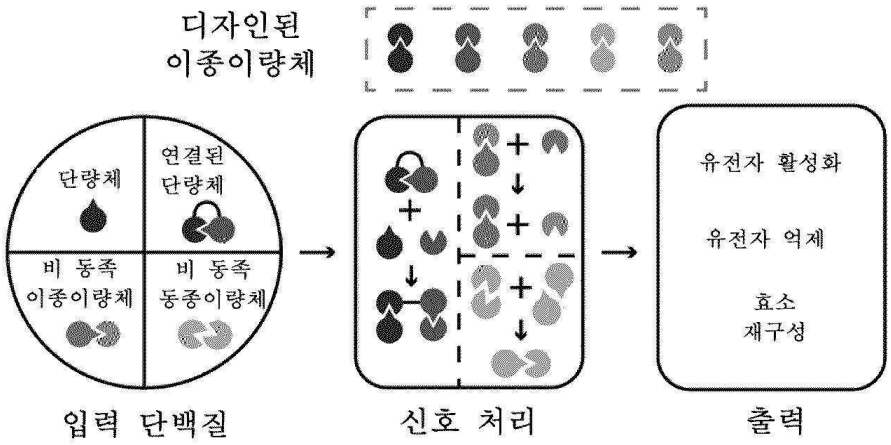
도면11g



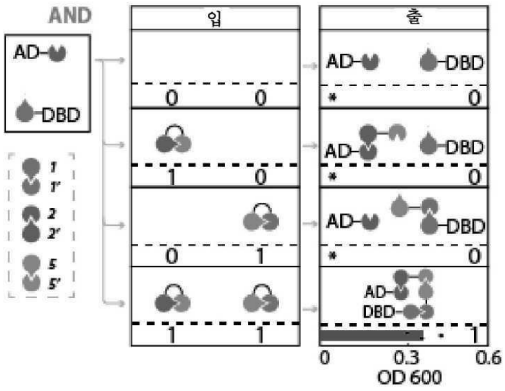
도면11h



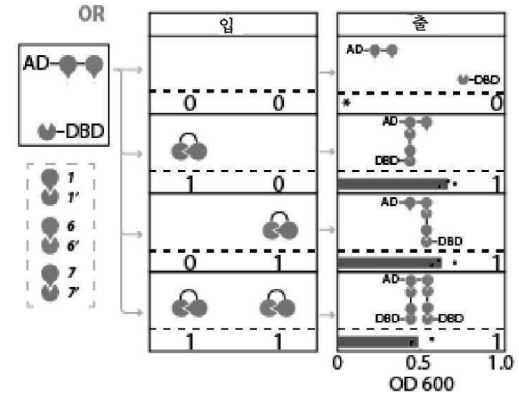
도면12a



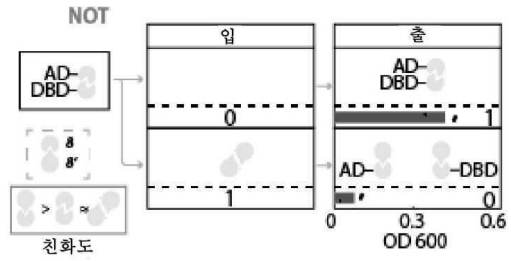
도면12b



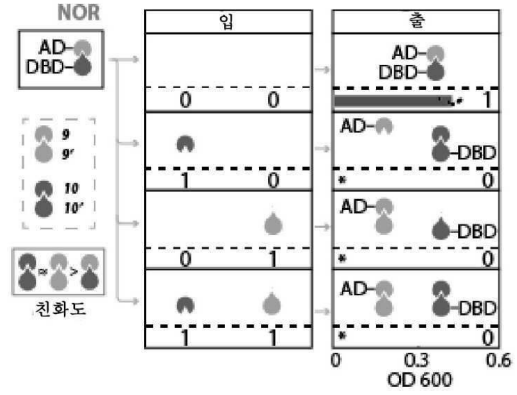
도면12c



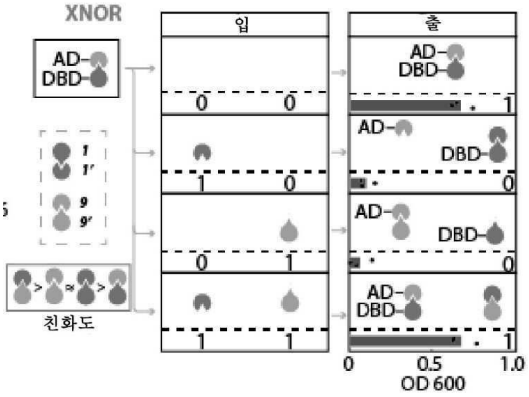
도면12d



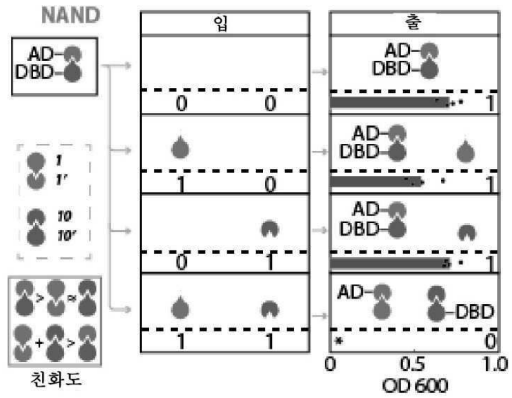
도면12e



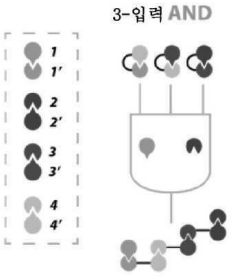
도면12f



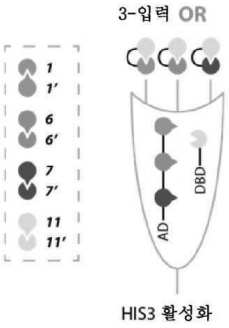
도면12g



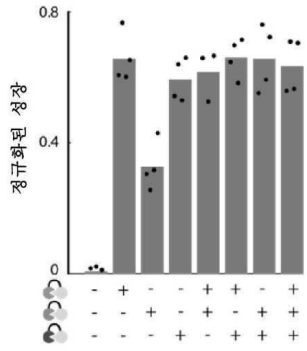
도면13a



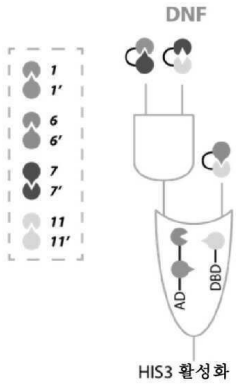
도면13b



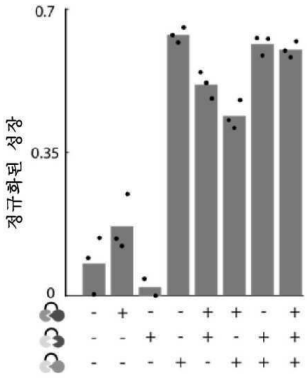
도면13c



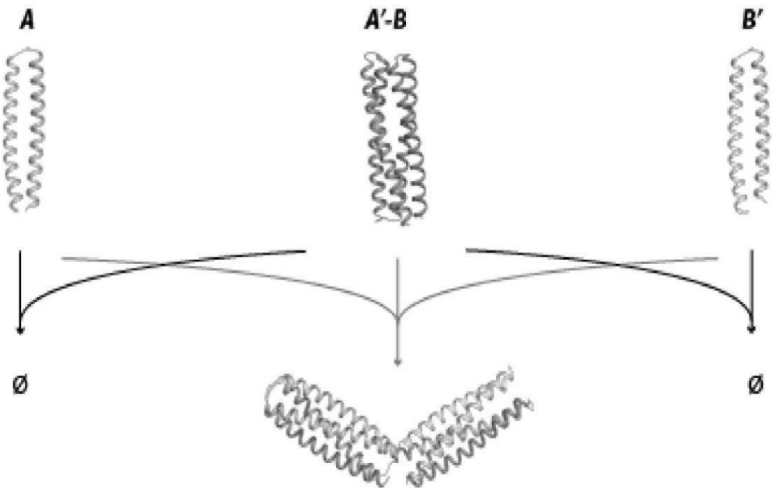
도면13d



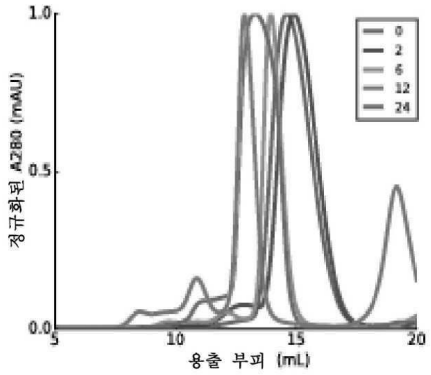
도면13e



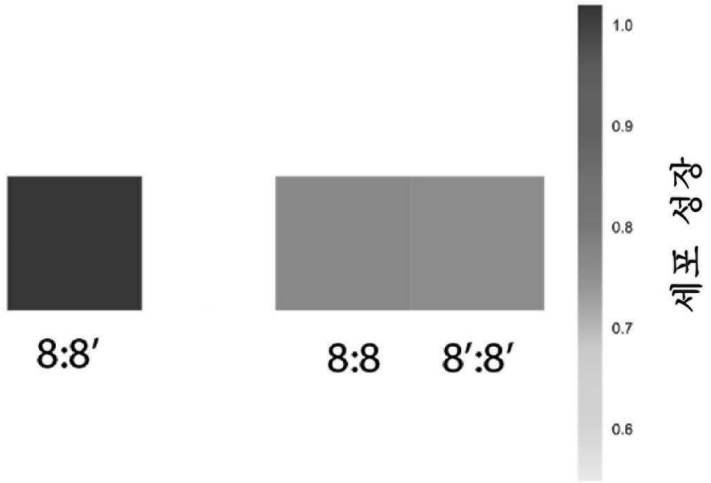
도면14a



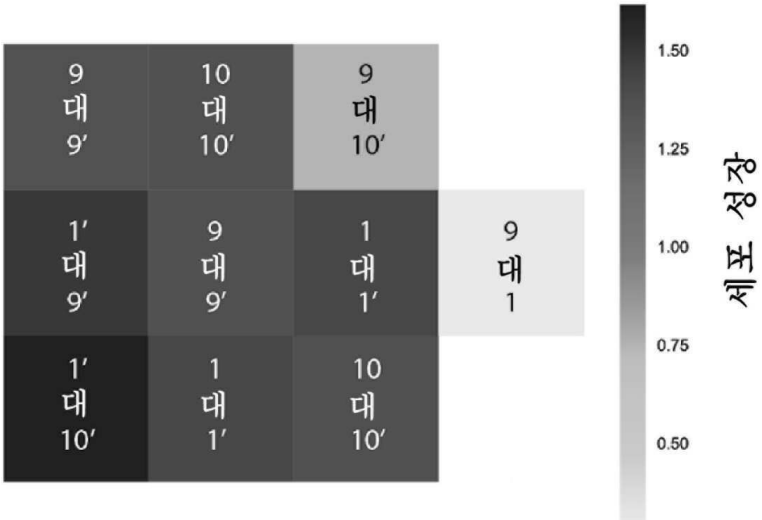
도면14b



도면15a



도면15b



도면16a

단량체 A 서열번호	단량체 B 서열번호
1	2
331	2
3	4
5	6
5	332
7	8
7	334
9	10
11	12
13	14
13	336
15	16
15	338
17	18
19	20
21	22
23	24
25	26
25	340
27	28
29	30
29	342
31	32
31	344
33	34
33	346
35	36
35	348
37	38
37	418
39	40
39	350
41	42
41	352
43	44
45	46
45	354
47	48
47	356
49	50
51	52
53	54
53	358

단량체 A 서열번호	단량체 B 서열번호
55	56
55	360
57	58
57	362
59	60
59	364
61	62
61	366
63	64
65	66
65	368
67	68
67	370
69	70
69	372
71	72
71	374
73	74
73	376
75	76
75	378
77	78
77	380
79	80
79	382
81	82
337	384
83	84
339	386
85	86
85	388
87	88
87	390
89	90
89	392
91	92
91	394
93	94
93	396
95	96
95	398
97	98
97	400

단량체 A 서열번호	단량체 B 서열번호
99	100
99	402
101	102
341	404
103	104
103	406
105	106
343	408
107	108
107	410
109	110
109	412
111	112
111	424
113	114
113	416
115	116
459	420
117	118
345	422
119	120
347	424
121	122
349	426
123	124
351	428
125	126
353	126
127	128
355	430
129	130
357	432
131	132
359	434
133	134
361	436
135	136
363	438
137	138
365	440
139	140
367	442
141	142

도면16b

단량체 A 서열번호	단량체 B 서열번호
369	444
143	144
371	446
145	146
373	448
147	148
375	450
149	150
377	452
151	152
379	454
153	154
381	456
155	156
383	458
157	158
385	460
159	160
387	462
161	162
389	464
163	164
391	466
165	166
393	468
167	168
395	470
169	170
397	472
171	172
399	474
173	174
401	174
175	176
403	476
177	178
405	478
179	180
407	480
181	182
409	482
183	184

단량체 A 서열번호	단량체 B 서열번호
411	484
185	186
413	486
187	188
415	488
189	190
417	490
191	192
419	492
193	194
421	494
195	196
197	198
199	200
201	202
203	204
205	206
207	208
209	210
211	212
213	214
215	216
217	218
219	220
221	222
223	224
225	226
227	228
229	230
231	232
233	234
235	236
237	238
239	240
241	242
243	244
245	246
247	248
249	250
251	252
253	254
255	256
257	258

단량체 A 서열번호	단량체 B 서열번호
259	260
261	262
263	264
265	266
267	268
269	270
271	272
273	274
275	276
277	278
279	280
281	282
283	284
285	286
287	288
289	290

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CHEN, Zibo

BOYKEN, Scott

BERMEO, Sherry

LANGAN, Robert A.

BAKER, David

<120> PROGRAMMABLE DESIGN OF ORTHOGONAL PROTEIN HETERDIMERS

<130> IPA210542-US

<150> US 62/755,264

<151> 2018-11-02

<150> US 62/904,800

<151> 2019-09-24

<160> 494

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 64

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 1

Gly Ser Pro Lys Glu Glu Ala Arg Glu Leu Ile Arg Lys Gln Lys Glu

1 5 10 15

Leu Ile Lys Glu Gln Lys Lys Leu Ile Lys Glu Ala Lys Gln Lys Ser

20 25 30

Asp Ser Arg Asp Ala Glu Arg Ile Trp Lys Arg Ser Arg Glu Ile Asn

35 40 45

Arg Glu Ser Lys Lys Ile Asn Lys Arg Ile Lys Glu Leu Ile Lys Ser

50 55 60

<210> 2

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 2

Pro Lys Lys Glu Ala Glu Glu Leu Ala Glu Glu Ser Glu Glu Leu His

1 5 10 15

Asp Arg Ser Glu Lys Leu His Glu Arg Ala Glu Gln Ser Ser Asn Ser

20 25 30

Glu Glu Ala Arg Lys Ile Leu Glu Asp Ile Glu Arg Ile Ser Glu Arg

35 40 45

Ile Glu Glu Ile Ser Asp Arg Ile Glu Arg Leu Leu Arg Ser

50 55 60

<210> 3

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 3

Gly Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg

1 5 10 15

Ala Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu

20 25 30

Arg Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu Ala Met Lys Arg Met

35 40 45

Leu Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu

50 55 60

Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr Glu Gln Arg

65 70 75

<210> 4

<211> 83

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 4

Gly Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu

1 5 10 15

Gln Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu Glu

20 25 30

Glu Ile Val Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu Ala

35 40 45

Lys Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu Glu
50 55 60
Leu Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys Gly Ser Leu
65 70 75 80
Val Pro Arg

<210> 5
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 5
Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ala
1 5 10 15
Gln Glu Ile Ile Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu Arg
20 25 30
Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu Ala Met Lys Arg Met Leu
35 40 45
Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr Glu Gln Arg
65 70 75
<210> 6
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 6
Gly Ser Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg
1 5 10 15
Glu Ala Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu
20 25 30

Glu Glu Ile Val Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu

35 40 45

Ala Lys Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Leu Leu

50 55 60

Glu Leu Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys

65 70 75

<210> 7

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 7

Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Ala Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ala

1 5 10 15

Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu Arg

20 25 30

Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu Ala Met Lys Arg Met Leu

35 40 45

Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu

50 55 60

Ser Glu Glu Leu Ala Gln Leu Leu Tyr Glu Gln Arg

65 70 75

<210> 8

<211

> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 8

Gly Ser Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala Ile Arg

1 5 10 15

Glu Gln Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu

20 25 30

Glu Glu Ile Val Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu

35 40 45

Ala Lys Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu

50 55 60

Glu Leu Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Leu Gln Glu Gln Lys

65 70 75

<210> 9

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 9

Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ala

1 5 10 15

Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu Tyr

20 25 30

Ile Ile Arg

35

<210> 10

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 10

Met Ser Glu Glu Ala Met Lys Arg Met Leu Lys Leu Leu Glu Glu Ser

1 5 10 15

Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln

20 25 30

Leu Leu Tyr Glu Gln Arg Lys Ala Asn Asn Gly Ser Glu Thr Glu Lys

35 40 45

Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu Gln Lys Glu Ile

50 55 60

Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu Glu Glu Ile Val Arg
65 70 75 80
Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu Ala Lys Lys Ile Leu
85 90 95
Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu Glu Leu Leu Arg Glu
100 105 110

Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys
115 120

<210> 11
<211> 77
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 11

Met Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg
1 5 10 15
Ala Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Lys Glu Gln Glu
20 25 30
Lys Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu Ala Met Lys Arg Ser

35 40 45
Leu Lys Leu Ile Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu
50 55 60
Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr Glu Gln Arg
65 70 75

<210> 12
<211> 77
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 12

Gly Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu
1 5 10 15

Gln Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Lys Glu Leu Thr

20 25 30

Lys Ile His Gln Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Arg Ala

35 40 45

Leu Lys Ile Ser Gln Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu Glu

50 55 60

Leu Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys

65 70 75

<210>

13

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 13

Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ala

1 5 10 15

Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Lys Arg Ser Glu Glu

20 25 30

Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu Ala Leu Glu Thr Leu Arg

35 40 45

Glu Leu Gln Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu

50 55 60

Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr Glu Gln Arg

65 70 75

<210> 14

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 14

Gly Ser Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg

1 5 10 15

Glu Gln Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Thr

20 25 30

Glu Glu Ile Ile Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Asp Glu
35 40 45
Leu Arg Arg Ile Gln Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu
50 55 60
Glu Leu Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys
65 70 75

<210> 15
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 15

Thr Thr Lys Arg Tyr Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu Gln
1 5 10 15
Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu Glu Glu
20 25 30
Ile Val Arg Gln
35

<210> 16
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 16

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

50 55 60

Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu Arg Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser

65 70 75 80

Glu Glu Ala Met Lys Arg Met Leu Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg

85 90 95

Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu

100 105 110

Tyr Glu Ala Arg

115

<210> 17

<211> 35

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 17

Glu Ala Met Lys Arg Met Leu Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg Leu

1 5 10 15

Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr

20 25 30

Glu Ala Arg

35

<210> 18

<211> 116

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 18

Thr Thr Lys Arg Tyr Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu Gln

1 5 10 15

Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu Glu Glu

20 25 30

Ile Val Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu Ala Lys

35 40 45

Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu Glu Leu

50 55 60

Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Gln Val Asn Asp Val Asp Glu

65 70 75 80

Lys Ala Leu Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ala Gln Glu Ile

85 90 95

His Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu Arg Ile Ile Arg

100 105 110

Lys Pro Gly Ser

115

<210> 19

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 19

Thr Arg Glu Glu Leu Leu Arg Glu Asn Ile Glu Leu Ala Lys Glu His

1 5 10 15

Ile Glu Ile Met Arg Glu Ile Leu Glu Leu Leu Gln Lys Met Glu Glu

20 25 30

Leu Leu Glu Lys Ala Arg Gly Ala Asp Glu Asp Val Ala Lys Thr Ile

35 40 45

Lys Glu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg

50 55 60

Ile Ala Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser

65 70 75

<210> 20

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 20

Gly Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu Glu
1 5 10 15

Ser Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile Lys
20 25 30
Lys Leu Leu Lys Lys Ala Arg Gly Ala Asp Glu Lys Val Leu Asp Glu
35 40 45
Leu Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ile Arg Glu Leu Leu Asp Arg Ser Arg
50 55 60
Lys Ile His Glu Arg Ser Glu Glu Ile Ala Tyr Lys Glu Glu
65 70 75

<210> 21
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 21
Gly Asp Arg Gln Glu Leu Ile Arg Arg Asn Ile Glu Leu Leu Lys Glu
1 5 10 15
His Ile Lys Ile Leu Glu Glu Ile Ser Gln Leu Ile Glu Glu Leu Ser
20 25 30
Glu Leu Leu Asp Lys Ser Ser Ser Glu Glu Val Val Lys Arg Tyr Lys
35 40 45
Lys Ile Leu Glu Arg Tyr Lys Gln Leu Leu Arg Lys Ser Gln Glu Ile

50 55 60
His Lys Glu Ser Ser Glu Ile Ala Lys Lys Glu Ser
65 70 75
<210> 22
<211> 82
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 22

Gly Asp Glu Gln Lys Leu Ile Glu Arg Ser Gln Arg Met Gln Lys Glu
1 5 10 15
Ser Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ile Ile Lys Ile Leu Asp Thr Ile Glu
20 25 30

Lys Leu Leu Asp Lys Pro Asp Ser Glu Glu Leu Leu Asp Thr Ile Lys
35 40 45
Lys Leu His Asp Thr Leu Lys Lys Ile His Asp Arg Asn Lys Lys Leu
50 55 60
Leu Lys Glu His Glu Glu Ile Leu Arg Gln Arg Ser Gly Ser Leu Val
65 70 75 80
Pro Arg

<210> 23
<211> 73
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 23
Asp Lys Glu Glu Glu Tyr Lys Arg Leu Leu Asp Glu Ile Lys Glu Ile
1 5 10 15
Leu Lys Glu Ser Lys Glu Val Leu Lys Asp Ser Lys Arg Val Leu Glu
20 25 30
Asp Ile Lys Arg Lys Val Pro Asp Asp Asp Leu Val Lys Leu Leu Glu
35 40 45
Lys His Val Arg Leu Leu Glu Glu His Val Lys Leu Leu Glu Gln Leu
50 55 60

Ile Arg Glu Ala Glu Lys Ser Ser Lys
65 70

<210> 24
<211> 72
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 24

Gln Gly Ser Ser Ala Glu Glu Leu Leu Lys Lys Ile Lys Glu Ser Glu
1 5 10 15

Lys Lys Ile Arg Asp Ser Leu Arg Lys Ile Lys Glu Ile Ile Lys Lys
20 25 30

Ser Arg Lys Glu Gly Val Asp Asp Lys Gln Leu Asp Leu Ile Arg Lys
35 40 45

Val Val Glu Ser His Arg Asp Leu Leu Arg Leu His Arg Asp Leu Leu
50 55 60

Arg Leu Leu Arg Glu Glu Thr Ser
65 70

<210> 25

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 25

Asp Ile Asp Glu Ser Ile Lys Glu Val Glu Lys Leu Leu Glu Glu Val
1 5 10 15

Glu Gln Ser Leu Gln Lys Leu Asp Asp Ser Leu Lys Lys Leu Leu Glu
20 25 30

Lys Val Asn Gln Asp Pro Asp Val Asp Asp Ser Val Arg Lys Ile Val
35 40 45

Lys Arg His Val Glu Ile Leu Lys Arg His Glu Glu Val Leu Lys Arg
50 55 60

Leu Ile Glu Val Val Lys Glu His Thr Lys Thr Val Lys
65 70 75

<210> 26

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic peptide

<400> 26

Gly Ser Asp Arg Glu Glu Val His Lys Glu Ile Val Lys Leu Ile Arg
1 5 10 15

Glu Ile Ile Lys Ile His Lys Lys Ile Leu Lys Ile His Glu Lys Ile
20 25 30

Lys Asn Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ile Leu Lys Leu Ser Glu Glu
35 40 45

Ile Lys Lys Leu Thr Asp Thr Ile Ile Lys Ile Ile Glu Asp Leu Glu
50 55 60

Gln Leu Thr Arg Asp Leu Arg Arg
65 70

<210> 27

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 27

Asp Arg Lys Glu Ile Val Lys Arg His Gln Lys Val Val Glu Leu Leu
1 5 10 15

Lys Glu Ser Ser Lys Leu Leu Arg Glu Ser Ser Lys Leu Leu Gln Arg
20 25 30

Leu Leu Asp Lys Thr Gly Asp Glu Asn Leu Gln Lys Ala Val Asp Asp
35 40 45

Gln Asp Lys Ala Ile Lys Arg Gln Glu Thr Ala Ile Arg Lys Ser Gln
50 55 60

Glu Ala Ser Lys Lys Leu Asp
65 70

<210> 28

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 28

Asp Asn Ser Glu Glu Ile Lys Lys Val Ala Lys Thr Ser Arg Glu Val
1 5 10 15
Ala Glu Tyr Ser Glu Arg Val Ala Lys Glu Asn Asp Lys Val Val Lys
20 25 30

Thr Leu Glu Glu Gly Lys Ile Asp Glu Ser Glu Leu Leu Arg Leu Leu
35 40 45
Glu Glu Ser Ile Lys Ile Phe Asp Thr Ala Leu Lys Leu His Glu Glu
50 55 60
Ala Tyr Lys Leu His Gln Asp Leu Val Arg Lys Val Ser
65 70 75

<210> 29

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 29

Asp Glu Ser Glu Ala Ala Ser Val Ala Ile Glu Ser Val Gln Ile Leu

1 5 10 15
Val Glu Ser Val Lys Leu Leu Glu Glu Ser Val Arg Ile Leu Leu Asp
20 25 30
Ala Val Lys Lys Asn Gly Val Glu Asp Leu Leu Arg Val Ala Gln Arg
35 40 45
Trp Glu Lys Leu Val Asp Glu Trp Leu Lys Val Val Lys Arg Trp Leu
50 55 60
Asp Asn Val Arg Asp Ile Gln Arg
65 70

<210> 30

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 30

Gly Ser Asp Lys Ala Glu Glu Val Glu Lys Ser Val Arg Lys Ile Glu
1 5 10 15

Glu Ser Ile Lys Lys Ile Arg Lys Ser Ile Lys Lys Ala Glu Asp Ala
20 25 30

Val Gln Leu Leu Lys Glu Gly Lys Ile Asp Ala Lys Asp Phe Leu Arg
35 40 45

Ile Val Arg Glu Asp Leu Glu Val Val Lys Glu Asp Val Glu Ile Val

50 55 60

Lys Glu Asp Val Glu Asn Val Arg Glu Phe Ser Ser
65 70 75

<210> 31

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 31

Ser Asp Lys Glu Val Ser Asp Lys Leu Leu Lys Ala Ser Lys Lys Leu
1 5 10 15

Leu Lys Val Ser Glu Glu Leu Leu Glu Val Val Arg Arg Leu Leu Lys
20 25 30

Ala Leu Lys Asp Asp Glu Leu Ile Lys Lys Ile Ala Asp Leu Leu Arg
35 40 45

Lys Ile Ile Asp Lys Asp Lys Lys Phe Ile Arg Thr Ser Glu Glu Ile
50 55 60

Val Lys Glu Ser Arg
65

<210> 32

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 32

Gly Ser Asp Leu Lys Glu Val Leu Lys Thr Val Glu Glu Ala Val Lys
1 5 10 15

Glu Ile Ile Lys Ser Ser Glu Glu Leu Leu Gln Ile Ser Arg Lys Ile
20 25 30
Leu Glu Ile Ser Arg Val Gly Val Asp Glu His Glu Tyr Ile Ser Ala
35 40 45
Ile Arg Glu Tyr Leu Lys Ala Leu Glu Lys His Ile Gln Ile Leu Lys
50 55 60
Lys Phe Ile Glu Ile Leu Lys Glu Leu Ile Arg Ala Val Ser
65 70 75

<210> 33
<211> 81
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 33
Ser Lys Glu Glu Ile Asp Lys Ile Val Lys Lys His Lys Lys Lys Ile
1 5 10 15
Glu Glu His Lys Lys Lys Val Asp Glu Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu
20 25 30
His Asp Lys Arg Val Ser Gln Asp Lys Asp Asp Lys Val Lys Lys Leu
35 40 45
Ser Glu Glu Val Lys Lys Ile Ile Lys Arg Leu Glu Glu Val Ser Lys
50 55 60
Arg Leu Glu Glu Val Ser Lys Lys Leu Leu Lys Val Ile Ser Asp Lys
65 70 75 80
Arg

<210> 34
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 34

Gly Ser Asn Asp Glu Glu Leu Lys Lys Ile Leu Glu Thr Leu Asp Arg
1 5 10 15

Ile Leu Lys Lys Leu Asp Lys Ile Leu Thr Arg Leu Ile Glu Val Leu
20 25 30

Lys Lys Ser Glu Asp Pro Asn Leu Asp Asp Lys Asp Tyr Thr Glu Leu
35 40 45

Val Lys Gln Phe Ile Glu Leu Ile Lys Lys Tyr Glu Glu Val Val Lys
50 55 60

Glu Tyr Glu Glu Val Val Arg Gln Leu Ile Arg Leu Phe Ser
65 70 75

<210> 35

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 35

Ser Lys Glu Glu Ile Asp Lys Ile Val Lys Lys His Lys Lys Lys Ile
1 5 10 15

Glu Glu Leu Lys Lys Leu Val Asp Glu Leu Lys Lys Leu Val Glu Glu
20 25 30

His Asp Lys Arg Val Ser Gln Asp Lys Asp Asp Lys Val Lys Lys Leu
35 40 45

Ser Glu Glu Val Lys Lys Ile Ile Lys Arg Val Glu Glu Val Ala Lys
50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Ser Lys Lys Leu Leu Lys Val Ile Ser Asp Lys
65 70 75 80

Arg

<210> 36

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 36

Gly Ser Asn Asp Glu Glu Leu Lys Lys Ile Leu Glu Thr Leu Asp Arg

1 5 10 15

Ile Leu Lys Lys Leu Glu Lys Ile Leu Thr Arg Leu Ile Glu Val Leu

20 25 30

Lys Lys Ser Glu Asp Pro Asn Leu Asp Asp Lys Asp Tyr Thr Glu Leu

35 40 45

Val Lys Gln Phe Ile Glu Leu Ile Lys Lys Phe Glu Glu Val Ile Lys

50 55 60

Glu Tyr Glu Glu Val Val Arg Gln Leu Ile Arg Leu Phe Ser

65 70 75

<210> 37

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 37

Ser Lys Glu Glu Ile Asp Lys Ile Val Lys Lys His Lys Lys Lys Ile

1 5 10 15

Glu Glu His Lys Lys Lys Val Asp Glu His Lys Lys Leu Val Glu Glu

20 25 30

His Asp Lys Arg Val Ser Gln Asp Lys Asp Asp Lys Val Lys Lys Leu

35 40 45

Ser Glu Glu Leu Lys Lys Ile Ser Lys Arg Leu Glu Glu Val Ser Lys

50 55 60

Arg Leu Glu Glu Val Ser Lys Lys Leu Leu Lys Val Ile Ser Asp Lys

65 70 75 80

Arg

<210> 38

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 38

Gly Ser Asn Asp Glu Glu Leu Lys Lys Ile Leu Glu Thr Leu Asp Arg
1 5 10 15

Ile Leu Lys Lys Leu Asp Lys Ile Leu Thr Arg Leu Asp Glu Val Leu
20 25 30

Lys Lys Ser Glu Asp Pro Asn Leu Asp Asp Lys Asp Tyr Thr Glu Leu

35 40 45

Val Lys Gln Tyr Ile Glu Leu Val Lys Lys Tyr Glu Glu Val Val Lys
50 55 60

Glu Tyr Glu Glu Val Val Arg Gln Leu Ile Arg Leu Phe Ser
65 70 75

<210> 39

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 39

Asp His Ser Arg Lys Leu Lys Glu Ile Leu Asp Arg Leu Arg Lys His
1 5 10 15

Val Lys Arg Leu Lys Glu His Leu Asp Glu Leu Arg Asp Leu Val Arg
20 25 30

Gln Val Pro Glu Asp Lys Leu Leu Glu His Val Val Lys Leu Ser Asp
35 40 45

Lys Ile Leu Gln Ile Ser Glu Arg Ala Val Arg Glu Phe Thr Lys Ser
50 55 60

Val Asp Lys Asp Ser
65

<210> 40

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 40

Gly Ser Asp Lys Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ile Leu Asp Glu Ile Arg

1 5 10 15

Arg Leu Ile Glu Arg Leu Asp Glu Ile Leu Ser Arg Leu Asn Lys Leu

20 25 30

Leu Glu Leu Leu Lys His Gly Val Pro Asn Ala Lys Glu Val Val Lys

35 40 45

Asp Tyr Ile Arg Leu Leu Lys Glu Tyr Leu Glu Leu Val Lys Glu Phe

50 55 60

Leu Lys Leu Val Lys Arg His Ala Asp Leu Val Ser

65 70 75

<210> 41

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 41

Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu

1 5 10 15

Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys Gln Leu Arg Asp

20 25 30

Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Val Ile Asp

35 40 45

Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile Val Lys Thr Val Ile Lys Ile Phe

50 55 60

Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu

65 70

<210> 42

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 42

Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys
1 5 10 15
Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu

20 25 30
Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr
35 40 45
Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu
50 55 60
Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu
65 70 75

<210> 43

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 43

Met Asp Glu Glu Asp His Leu Lys Lys Leu Lys Thr His Leu Glu Lys
1 5 10 15
Leu Glu Arg His Leu Lys Leu Leu Glu Asp His Ala Lys Lys Leu Glu
20 25 30
Asp Ile Leu Lys Glu Arg Pro Glu Asp Ser Ala Val Lys Glu Ser Ile
35 40 45
Asp Glu Leu Arg Arg Ser Ile Glu Leu Val Arg Glu Ser Ile Glu Ile
50 55 60

Phe Arg Gln Ser Val Glu Glu Glu Glu
65 70

<210> 44

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 44

Gly Asp Val Lys Glu Leu Thr Lys Ile Leu Asp Thr Leu Thr Lys Ile
1 5 10 15

Leu Glu Thr Ala Thr Lys Val Ile Lys Asp Ala Thr Lys Leu Leu Glu
20 25 30

Glu His Arg Lys Ser Asp Lys Pro Asp Pro Arg Leu Ile Glu Thr His
35 40 45

Lys Lys Leu Val Glu Glu His Glu Thr Leu Val Arg Gln His Lys Glu
50 55 60

Leu Ala Glu Glu His Leu Lys Arg Thr Arg
65 70

<210> 45

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 45

Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu
1 5 10 15

Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys Leu Leu Lys Glu Leu Arg Asp
20 25 30

Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Val Ile Asp
35 40 45

Glu Leu Glu Arg Val Ile Arg Ile Val Lys Thr Val Ile Lys Ile Phe
50 55 60

Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu
65 70

<210> 46

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 46

Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys
1 5 10 15

Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Leu Asn Lys Val Leu
20 25 30

Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Ile Glu Thr
35 40 45

Val Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu
50 55 60

Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu
65 70 75

<210> 47

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 47

Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu
1 5 10 15

Arg Arg Leu Glu Asp Leu Leu Asp Lys His Ile Lys Gln Leu Arg Asp
20 25 30

Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Val Ile Asp

35 40 45

Leu Ser Glu Arg Val Val Arg Thr Val Lys Thr Val Ile Lys Ile Phe
50 55 60

Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu
65 70

<210> 48

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 48

Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys
1 5 10 15

Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Val Val Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu
20 25 30

Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr
35 40 45

Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg Leu Glu Lys Leu Ile Lys Glu Leu Leu
50 55 60

Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu
65 70 75

<210> 49

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 49

Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu
1 5 10 15

Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys Gln Leu Arg Asp
20 25 30

Ile Leu Ser Glu Asn
35

<210> 50

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 50

Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Val Ile Asp Leu Ser Glu Arg Ser Val

1 5 10 15

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

Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu
85 90 95
Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys
100 105 110
Val Glu

<210> 51
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 51
Asp Ser Asp Glu His Leu Tyr Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu
1 5 10 15

Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys Gln Leu Arg Asp
20 25 30
Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Ala Ile Asp
35 40 45
Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile Val Lys Thr Val Ile Lys Ile Phe
50 55 60
Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu Lys Arg Pro Ile Asp Lys Arg Asp
65 70 75 80

Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln
85 90 95
Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Tyr Leu
100 105 110
Arg Arg

<210> 52
<211> 35
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 52
Gly Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His
1 5 10 15

Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys
20 25 30
Lys Val Glu
35
<210> 53
<211> 72
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 53
Asp Ser Asp Glu His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Leu Lys Lys Leu
1 5 10 15
Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu Arg Arg His Ile Lys Gln Leu Arg Asp
20 25 30

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

65 70

<210> 54

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 54

Gly Ser Asp Asp Lys Glu Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Leu Asp Lys
1 5 10 15

Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Asn Lys Leu Leu
20 25 30

Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr
35 40 45

Tyr Val Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala
50 55 60

Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Lys Val Glu
65 70 75

<210> 55

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 55

Asp Ser Asp Glu His Ile Lys Gln Leu Arg Asp His Leu Asp Arg Leu
1 5 10 15

Asp Lys His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu Arg Arg
20 25 30

Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Thr Val Ile Lys
35 40 45

Ile Phe Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu Arg Ser Val Arg Ile Val

50 55 60

Lys Asp Val Ile Asp Leu Ser Glu

65 70

<210> 56

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 56

Gly Ser Asp Asp Lys Glu Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Ala Thr Lys
1 5 10 15

Ile Ile Asp Asp Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu
20 25 30

Gln Thr Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Ala Val Lys Glu

35 40 45

Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Glu Leu Leu Lys Arg His Glu
50 55 60

Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Lys Lys Val Glu
65 70 75

<210> 57

<211> 104

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 57

Asp His Ser Arg Lys Leu Glu Glu Ile Leu Asp Arg Leu Arg Lys His
1 5 10 15

Val Lys Arg Leu Leu Glu His Leu Arg Glu Leu Leu Ser Leu Val Lys
20 25 30

Glu Asn Pro Glu Asp Lys Asp Leu Val Glu Val Leu Glu Leu Ser Leu
35 40 45

Ala Ile Leu Arg Arg Ser Leu Glu Ala Val Glu Ala Phe Leu Lys Ser
50 55 60

Val Thr Lys Lys Asp Pro Asp Asp Glu Asp Leu Arg Arg Lys Ala Asp

65 70 75 80

Glu Ile Arg Lys Glu Val Glu Glu Ile Lys Lys Ser Leu Ala Glu Val
85 90 95
Glu Lys Glu Ile Tyr Lys Leu Lys
100

<210> 58
<211> 116
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 58
Gly Ser Ser Ala Asp Asp Val Leu Glu Asp Ile Leu Lys Ile Ile Arg
1 5 10 15
Glu Leu Ile Glu Ile Leu Asp Gln Ile Leu Ser Leu Leu Asn Gln Leu
20 25 30

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

Lys Leu Arg Gln Ala Lys Asp Ile Leu Lys Lys Leu Gln Glu Glu Ile
100 105 110
Asp Lys Thr Arg
115

<210> 59
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 59

Asp Arg Asp Ala His Leu Tyr Lys Leu Leu Thr Phe Leu Glu Gln Leu
1 5 10 15
Val Arg His Leu Asp Arg Leu Val Lys His Ile Thr Gln Leu Arg Asp
20 25 30

Ile Val Lys Lys Asp Pro Glu Asp Glu Arg Ala Val Asp Val Ile Arg
35 40 45
Gln Ser Val Arg Ser Leu Glu Ile Val Ile Thr Val Leu Lys Ile Phe
50 55 60
Val Asp Ser Val Ser Asp Ala Ala Arg Ser Lys Glu Ala Glu Lys Ile
65 70 75 80
Val Arg Lys Ile Arg Lys Glu Ile Asp Glu Ile Arg Gln Lys Leu Arg
85 90 95

Glu Ile Asp Lys Glu Val Lys Lys Thr Thr Ser
100 105

<210> 60

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 60

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

35 40 45
Tyr Lys Glu Leu Leu Lys Ile His Glu Thr Ala Val Arg Leu Leu Leu
50 55 60
Glu Leu Ala Asp Leu His Arg Arg Leu Lys Ser Lys Asp Glu Glu Ala
65 70 75 80
Asn Lys Arg Val Glu Thr Glu Leu Asp Arg Ile Arg Lys Lys Val Lys

85 90 95

Asp Ile Glu Asp Lys Val Arg Lys Leu Glu Asp Lys Val Arg Lys Thr

100 105 110

Ala Ser

<210> 61

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 61

Asn Asp Leu Ser Lys Glu Val Leu Lys Lys Leu Glu Lys Ser Val Glu

1 5 10 15

Glu Leu Leu Arg Arg Val Gln Lys Ser Val Lys Glu Ala Gln Lys Arg

20 25 30

Gly Leu Leu Ser Asp Glu Leu Val Asp Arg His Leu Lys Ile Leu Asn

35 40 45

Gln Leu Val Lys Arg His Leu Glu Leu Leu Gln Glu Val Ile Lys Arg

50 55 60

Ser Asp Lys Lys

65

<210> 62

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 62

Gly Ser Asp Glu Ala Val Lys Arg Val Val Glu Lys Ser Leu Lys Ile

1 5 10 15

Leu Asp Glu Val Ile Lys Lys Ser Leu Asp Ile Leu Arg Glu Leu Ile

20 25 30

Glu Leu Gln Ile Arg His Ala Lys Asp Asp Glu Ser Val Ile Arg Ala

35 40 45

Ser Lys Ser Ala Leu Lys Asp Ala Ile Glu Ala Leu Lys Lys Ser Leu

50 55 60

Asp Glu Ile Lys Lys Ala Leu Lys Arg Ser Ala Asp Glu Gly

65 70 75

<210> 63

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 63

Ser Ser Glu Glu Val Val Lys Val His Glu Lys Val Val Lys Leu His

1 5 10 15

Lys Glu Ile Leu Glu Leu Leu Lys Lys Ile Ile Lys Ile His Glu Thr

20 25 30

Ala Ala Arg Asp Pro Asp Asp Lys Asp Ser Ile Lys Lys Leu Ser Asp

35 40 45

Glu Ile Lys Lys Ile Val Lys Arg Ile Glu Asp Ile Ser Asp Gln Ala

50 55 60

Lys Arg Glu Ser Ser Asp Ala Gln Arg Lys Gln Ser

65 70 75

<210> 64

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 64

Asp Lys Glu Glu Glu Ser Lys Glu Leu Leu Lys Lys Leu Lys Glu Ile

1 5 10 15

Leu Lys Arg Ser Glu Glu Leu Leu Glu Glu Ser Lys Glu Leu Leu Lys

20 25 30

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

35 40 45

Arg Lys Leu Asn Lys Lys His Glu Lys Leu Val Gln Asp Ile Gln Asp

50 55 60

Leu Leu Arg Glu His Glu Arg Gln Asp Arg

65 70

<210> 65

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 65

Asp Glu Lys Lys Lys Ile Asp Lys Ile Val Lys Glu Thr Glu Asp Leu

1 5 10 15

Leu Gln Lys Ser Glu Lys Leu Leu Gln Gln Ser Lys Glu Ala Val Lys

20 25 30

Arg Ile Arg Ser Gln Val Lys Glu Asn Glu Ile Val Asp Arg Leu Leu

35 40 45

Arg Ile Ser Glu Glu Leu Leu Lys Ile Ser Arg Arg Leu Val Glu Ile

50 55 60

Ser Arg Arg Ile Ala Ser Thr Leu Ser

65 70

<210> 66

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 66

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

1 5 10 15

Leu Ile Lys Glu Asn Leu Glu Leu Leu Thr Arg Asn Leu Lys Leu Ile

20 25 30

Thr Asp Leu Val Arg Gly Ser Asn Gly Ser Glu Glu Lys Ile Lys Thr

35 40 45

Leu Lys Glu Leu Leu Lys Glu Tyr Arg Glu Leu Leu Lys Arg Tyr Arg

50 55 60

Lys Leu Val Glu Asp Tyr Lys Arg Leu Val Asp Lys His Asp

65 70 75

<210> 67

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 67

Glu Ile Gln Glu Leu Ile Lys Ser Ser Arg Arg Ile Ile Glu Glu Ser

1 5 10 15

Lys Glu Leu Ile Lys Glu Ser Glu Glu Val Leu Arg Arg Ile Lys Glu

20 25 30

Ile Leu Asp Arg Ile Arg Asn Gly Val Asp Asn Gln Glu Asp Leu Leu

35 40 45

Arg Glu Ile Leu Lys Leu Leu Thr Lys Asn Leu Lys Ile Ile Gln Arg

50 55 60

Asn Leu Lys Leu Leu Gln Asp Asn Ala Glu Ile Leu Lys Arg Leu Val

65 70 75 80

Ser

<210> 68

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 68

Gly Ser Tyr Ile Glu Asp Val Ile Lys Lys Ile Leu Asp Val Ser Arg

1 5 10 15

Glu Leu Ile Lys Leu Ser Arg Thr Ile Ile Lys Ile Ser Glu Glu Ile

20 25 30

Asn Lys Gln Leu Gln Gln Gly Arg Asp Thr Lys Asp Leu Val Lys Lys

35 40 45

Tyr Asp Glu Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Arg Ile Val Gln His Tyr Thr

50 55 60

Glu Leu Ile Lys Glu Leu Gln Lys Leu Leu Ser

65 70 75

<210> 69

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 69

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

1 5 10 15

Ser Lys Arg Val Ile Glu Leu Ser Lys Glu Ile Leu Lys Leu Leu Lys

20 25 30

Arg Val Leu Asp Leu Leu Pro Asp Leu Asp Lys Asn Glu Glu Lys Arg

35 40 45

Leu Asp Asp Tyr Asp Lys Glu Leu Lys Glu Tyr Asp Lys Glu Leu Lys

50 55 60

Lys Tyr Glu Lys Arg Leu Lys Asp Leu Ala Ser

65 70 75

<210> 70

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 70

Gly Ser Glu Glu Glu Glu Ile Leu Lys Ile Gln Lys Glu Leu Leu Arg

1 5 10 15

Ile Gln Ser Glu Ile Leu Asp Lys Gln Lys Lys Ile Leu Asp Thr Leu

20 25 30

Arg Ser Asn Gly Ala Val Thr Glu Glu Val Arg Ser Ile Leu Glu Lys

35 40 45

Val Glu Arg Leu Ser Glu Glu Ala Lys Glu Leu Ser Lys Glu Ala Lys

50 55 60

Glu Leu Thr Lys Glu Val Ser Lys Leu Ile Ser

65 70 75

<210> 71

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 71

Ser Pro Leu Lys Glu Leu Asn Asn Gln Leu Leu Arg Leu Leu Arg Glu

1 5 10 15

Leu Val Lys Val Ser Lys Lys Ile Val Asp Leu Ser Lys Thr Ile Ile

20 25 30

Glu Val Leu Lys His Thr Asp Leu Asp Pro Arg Leu Leu Asp Ser Leu

35 40 45

Glu Lys Ser Gln Gln Glu Leu Asp Lys Ser Gln Lys Glu Leu Asp Lys

50 55 60

Val Val Lys Glu Leu Thr Lys Val Asn Lys Lys Leu Gln

65 70 75

<210> 72

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 72

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

1 5 10 15

Thr Tyr Glu Lys Leu Val Glu Glu Phe Lys Lys Ala Val Asp Lys Tyr

20 25 30

Asp Lys Ala Val Lys Lys Ala Pro Val Ser Lys Glu Ala Thr Asp Ser

35 40 45

Leu Asp Leu Ile Arg Lys Val Leu Glu Leu Leu Asp Arg Asn Leu Lys

50 55 60

Leu Ile Lys Glu Asn Ala Lys Leu Ile Lys Glu Leu Leu Lys

65 70 75

<210> 73

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 73

Ser Pro Thr Arg Glu Asn Glu Lys Val Ile Lys Glu Asn Glu Lys Val

1 5 10 15

Ile Ser Asp Asn Glu Arg Val Leu Glu Glu Val Val Lys Val Val Glu

20 25 30

Thr Ala Thr Asp Arg Lys Glu Ile Gln Asp Ala Val Asp Glu Val Arg

35 40 45

Lys Ser Val Asp Lys Leu Arg Asp Ser Val Arg Lys Leu Glu Glu Ser

50 55 60

Val Arg Thr Leu Asp

65

<210

> 74

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 74

Gly Ser Pro Ile Lys Asp Ile Ser Lys Arg Leu Leu Glu Ile Ser Lys

1 5 10 15

Arg Leu Val Glu Ile Ser Asp Arg Ile Val Glu Leu Leu Gln Arg Ile

20 25 30

Ala Asp Ser Lys Asp Pro Asn Lys Asp Leu Gln Lys Glu Val Lys Asp

35 40 45

Val Leu Glu Glu Tyr Lys Arg Leu Val Arg Glu Tyr Arg Glu Val Val

50 55 60

Lys Glu Tyr Glu Lys Val Val Ser

65 70

<210> 75

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 75

Asp Glu Asp Glu His Val Lys Gln Leu Ile Lys Asn Ala Asp Leu Leu

1 5 10 15

Arg Lys His Ala Glu Leu Leu Lys Glu Leu Val Lys Leu Phe Gln Glu

20 25 30

Ile Ala Ser Gln Ile Pro Asp Asp Arg Val Ala Lys Lys Val Thr Asp

35 40 45

Val Val Asp Arg Ile Asp Lys Ile Leu Lys Gln Thr Glu Lys Leu Val

50 55 60

Arg Arg Thr Lys Gln Ile Leu Asp Tyr Ser Arg

65 70 75

<210> 76

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 76

Gly Ser Asn Leu Glu Glu Leu Val Lys Leu Leu Lys Glu Val Leu Glu

1 5 10 15

Met His Glu Arg Leu Leu Arg Ile His Glu Asp Leu Val Glu Ala His

20 25 30

Lys Ser Asn Ala Ser Asp Lys Glu Ser Glu Arg Lys Leu Lys Lys Ser

35 40 45

Asp Lys Asp Ile Lys Glu Ser Leu Lys Lys Ile Lys Ser Ile Ile Asp

50 55 60

Gln Val Arg Tyr Ile Gln Ser

65 70

<210> 77

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 77

Pro Val Glu Asp Ile Ile Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu Glu Glu Ser

1 5 10 15

Leu Lys Leu Leu Asn Arg Ile Leu Lys Leu Leu Glu Asp Ser Leu Arg

20 25 30

Lys Leu Pro Arg Ser Glu Glu Trp Arg Gln Arg Leu Asp Glu Phe Arg

35 40 45

Lys Lys Leu Glu Asp Trp Lys Glu Glu Leu Glu Arg Trp Ile Glu Asp

50 55 60

Val Arg Tyr Lys Lys Thr

65 70

<210> 78

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 78

Gly Ser Asp Glu Asp Tyr Glu Ser Arg Glu Ile Ile Asp Glu Ile Arg

1 5 10 15

Lys Leu Leu Asp Arg Ser Lys Lys Ile Val His Arg Ser Gln Arg Leu

20 25 30

Val Glu Arg Val Lys Ser Thr Pro Leu Ser Glu Asp Gln Glu Asp Leu

35 40 45

Ile Arg Arg His Glu Glu Thr Ile Asn Arg His Arg Glu Leu Val Lys
50 55 60
Glu Leu Glu Lys Val Leu Glu Asp His Glu Arg His Ile Arg
65 70 75

<210> 79
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 79

Pro Glu Glu Asp Ser Arg Arg Val Leu Glu Arg Phe Val Arg Val Ser
1 5 10 15
Arg Glu Val Leu Lys Val Leu Glu Glu Phe Leu Arg Val Ser Glu Glu

20 25 30
Leu Leu Arg Glu Ala Asp Arg Asp Arg Asp Arg Arg Leu Glu Glu Tyr
35 40 45
Glu Arg Gln Val Asp Glu Leu Arg Glu Glu Ile Arg Arg Tyr Lys Glu
50 55 60
Glu Val Asp Lys Phe Asp Lys Glu Val Lys Tyr Tyr Lys Lys
65 70 75

<210> 80
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 80

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

35 40 45

Lys Gln Gln Glu Val Leu Arg Lys Val Glu Glu Val Leu Glu Lys Gln

50 55 60

Glu Arg Val Leu Arg Glu Leu Glu Glu Ile Ser Tyr Arg Val Ile

65 70 75

<210> 81

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 81

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

1 5 10 15

Lys Leu Val Glu Lys Ser Arg Arg Leu Val Glu Glu Leu Arg Lys Leu

20 25 30

Val Asp Gln Ser Thr Lys Asn

35

<210> 82

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 82

Gly Ser Asp Glu Lys Ala Leu Arg Lys Gln Gln Glu Val Leu Arg Lys

1 5 10 15

Val Glu Glu Val Leu Glu Lys Gln Glu Arg Val Leu Arg Glu Leu Glu

20 25 30

Glu Ile Ser Tyr Arg Val Ile Thr Arg Gly Glu Asp His Lys Ala Glu

35 40 45

Glu Asp Ser Arg Arg Val Leu Glu Arg Phe Val Arg Val Ser Arg Glu

50 55 60

Val Leu Lys Val Leu Glu Glu Phe Leu Arg Val Ser Glu Glu Leu Leu

65 70 75 80

Arg Glu Ala Asp Arg Asp Arg Asp Arg Arg Leu Glu Glu Tyr Glu Arg

85 90 95

Gln Val Asp Glu Leu Arg Glu Glu Ile Arg Arg Tyr Lys Glu Glu Val

100 105 110

Asp Lys Phe Asp Lys Glu Val Lys Tyr Tyr Lys Lys

115 120

<210> 83

<211> 39

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 83

Gly Ser Asp Arg Arg Leu Glu Glu Tyr Glu Arg Gln Val Asp Glu Leu

1 5 10 15

Arg Glu Glu Ile Arg Arg Tyr Lys Glu Glu Val Asp Lys Phe Asp Lys

20 25 30

Glu Val Lys Tyr Tyr Lys Lys

35

<210> 84

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 84

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

1 5 10 15

Lys Leu Val Glu Lys Ser Arg Arg Leu Val Glu Glu Leu Arg Lys Leu

20 25 30

Val Asp Gln Ser Thr Lys Asn Gly Leu Ile Asp Glu Lys Ala Leu Arg

35 40 45

Lys Gln Gln Glu Val Leu Arg Lys Val Glu Glu Val Leu Glu Lys Gln

50 55 60

Glu Arg Val Leu Arg Glu Leu Glu Glu Ile Ser Tyr Arg Val Ile Thr

65 70 75 80

Arg Gly Glu Asp His Lys Ala Glu Glu Asp Ser Arg Arg Val Leu Glu

85 90 95

Arg Phe Val Arg Val Ser Arg Glu Val Leu Lys Val Leu Glu Glu Phe

100 105 110

Leu Arg Val Ser Glu Glu Leu Leu Arg Glu Ala Asp Arg

115 120 125

<210> 85

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 85

Asp Leu Ser Glu Glu Ser Lys Lys Phe Val Glu Lys Val Lys Lys Leu

1 5 10 15

Glu Lys Glu Ser Arg Glu Leu Glu Lys Gln Val Lys Lys Ile Glu Glu

20 25 30

Asp Ser Arg Ser Val Glu Asn Asp Val Gln Lys Glu Phe Leu Glu Leu

35 40 45

Leu Lys Arg Leu Leu Asp Ile Gln Lys Lys Val Val Glu Val Leu Arg

50 55 60

Glu Val Val Lys Val Gln Gln Tyr Val Asp Ser

65 70 75

<210> 86

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 86

Gly Ser Asp Ser Glu Tyr Glu Ser Arg Gln Val Leu Arg Glu Leu Asp

1 5 10 15

Thr Val Leu Lys Asp Ser His Thr Val Leu Glu Ala Leu Arg Gln Val

20 25 30

Ile Arg Asp Ser Gln Asp Val Val Ser Lys Ser Asp Glu Glu Ser Arg

35 40 45

Arg Val Ile Asp Asp Leu Glu Lys Val Ile Gln Asp Ser Lys Lys Val

50 55 60

Leu Asp Asp Ile Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ser Lys Ser Ile Lys Ser

65 70 75 80

<210> 87

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 87

Asn Glu Asp Glu Leu Leu Lys Leu Leu Thr Glu Asn Leu Lys Leu Leu

1 5 10 15

Asp Glu Asn Leu Lys Leu Leu Arg Glu Asn Leu Ser Leu Leu Arg Gln

20 25 30

Ala Asn Asn Ile Thr Asp Lys Asn Arg Ile Arg Glu Ile Val Lys Gln

35 40 45

Ser Lys Glu Ile Val Lys Gln Ser Arg Glu Ile Leu Lys Gln Ser Lys

50 55 60

Glu Ile Val Glu Arg Ile Lys Tyr Ile Val Ser

65 70 75

<210> 88

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 88

Gly Ser Ser Leu Tyr Glu Leu Thr Gln Arg Tyr Glu Lys Leu Val Gln

1 5 10 15

Gln Tyr Glu Glu Leu Val Lys Asp Tyr Arg Arg Leu Val Lys Lys Leu

20 25 30

Glu Lys Leu Lys Arg Asp Asn Lys Pro Asp Lys Arg Leu Leu Lys Glu

35 40 45

Ile Val Asp Val Ile Lys Lys Ser Val Glu Ile Ile Asp Arg Ser Leu

50 55 60

Lys Leu Leu Glu Glu Ser Ile Lys Ile Leu Glu Glu Thr Asp

65 70 75

<210> 89

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 89

Ser Gln Glu Arg Ser Leu Glu Ile Leu Lys Arg Ile Leu Asp Val Leu

1 5 10 15

Lys Glu Ser Leu Glu Ile Leu Lys Glu Ser Leu Ser Ile Leu Arg Gln

20 25 30

Leu Ala Ser Arg Ile Lys Asn Pro Asn Arg Lys Ile Glu Glu Ile Leu

35 40 45

Lys Glu Ser Asp Lys Ile Ile Lys Glu Ser Asp Lys Val Leu Lys Glu

50 55 60

Ile Glu Glu Val Ile Arg Tyr Ser Ser

65 70

<210> 90

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 90

Gly Ser Asp Ile Glu Tyr Glu Ser Lys Glu Ile Leu Glu Leu Ile Lys

1 5 10 15

Glu Leu Leu Lys Leu Ser Arg Glu Leu Leu Lys Glu Ser Arg Arg Ala
20 25 30
Leu Glu Leu Val Arg Lys Ser Arg Asp Asp Ser Ile Val Glu Glu Val
35 40 45
Ile Gln Val His Lys Lys Val Leu Asp Ile His Lys Glu Val Leu Lys

50 55 60
Ile Val Arg Lys Val Val Glu Val His Arg Arg Val Lys Ser
65 70 75

<210> 91
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 91
Ser Lys Lys Asp Glu Ser Thr Lys Leu Glu Arg Leu Ala Glu Lys Ile
1 5 10 15
Asp Glu Ile Thr Lys Arg Ile Glu Glu Leu Val Lys Asp Val Lys Arg
20 25 30

Lys Ser Ser Glu Gly Val Asp Lys Asp Gln Gln Gln Lys Ile Asp Glu
35 40 45
Val Phe Gln Lys Leu Leu Asp Leu Gln Arg Glu Ile Leu Glu Ile Leu
50 55 60
Asp Arg Ile Leu Lys Val Gln Gln Tyr Ile Leu Asp
65 70 75

<210> 92
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 92
Gly Ser Asp Leu Glu Tyr Leu Asn Arg Arg Leu Leu Gln Leu Ile Lys

1 5 10 15

Thr Leu Ile Asp Leu Asn Arg His Leu Leu Lys Leu Ile Asp Lys Leu
20 25 30
Lys Lys Leu Asn Ser Arg Glu Gly Asp Glu Glu Lys Ile Lys Glu Glu
35 40 45
Ser Lys Gln Ile Gln Glu Gln Phe Lys Glu Ile Val Glu Arg Ser Lys
50 55 60
Glu Ile Ile Lys Gln Ile Lys Glu Ile Ile Lys Arg Ser Gln

65 70 75

<210> 93
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 93
Asp Phe Glu Arg Ser Ser Arg Arg Leu Glu Lys Val Val Glu Asp Leu
1 5 10 15
Arg Arg Ser Ser Asp Arg Leu Arg Glu Val Ile Asp Glu Leu Arg Lys
20 25 30
Ser Ala Asp Glu Lys Asp Glu Asp Glu Asp Leu Arg Arg Ala Arg Lys
35 40 45

Glu His Arg Asp Leu Ile Glu Glu Leu Lys Arg Ala Leu Glu Lys Gln
50 55 60
Glu Glu Ile Ile Lys His Leu Gln Glu Leu Val Tyr Arg Gln Leu
65 70 75
<210> 94
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 94
Gly Ser Glu Glu Ser Glu Glu Val Arg Lys Val Val Glu Arg Ile Lys
1 5 10 15

Lys Ile Ser Arg Glu Leu Glu Glu Val Val Lys Glu Leu Asp Arg Val

20 25 30

Ser Lys Glu Phe Asp Arg His Gly Glu Thr Asp Glu Ile Val Arg Glu

35 40 45

His Glu Arg Ile Val Glu Lys Leu Glu Glu Ile Val Lys Lys His Thr

50 55 60

Lys Ile Val Glu Glu Leu Ala Glu Ile Val Tyr Lys Gln Gln

65 70 75

<210> 95

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 95

Ser Asp Asp Asp Ser Val Arg Val Leu Asp Glu Ile Val Lys Ile Leu

1 5 10 15

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

20 25 30

Phe Leu Arg Thr Lys Pro Asp Asp His Leu Lys Glu Val Val Lys Glu

35 40 45

Ser Lys Lys Val Val Glu Gln Ser Lys Lys Val Leu Asp Arg Ile Lys

50 55 60

Lys Ile Ile Tyr Glu Ser Lys

65 70

<210> 96

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 96

Gly Ser Asp Leu Leu Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Leu Lys Leu Val Arg

1 5 10 15

Glu Leu Leu Lys Leu Ser Arg Glu Leu Val Glu Leu Ser Arg Arg Leu
20 25 30
Val Asn Ser Thr His Lys Ser Pro Glu Leu Val Lys Lys Tyr Asp Lys
35 40 45

Leu Val Lys Lys Tyr Gln Asp Leu Leu Lys Lys Leu Ala Asp Val Ala
50 55 60
Asp Glu Tyr Leu Arg Gln Arg Ser
65 70

<210> 97
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 97
Asp Glu Lys Asp Tyr His Arg Arg Leu Ile Glu His Leu Glu Asp Leu
1 5 10 15
Val Arg Arg His Glu Glu Leu Ile Lys Arg Gln Lys Lys Val Val Glu
20 25 30

Glu Leu Glu Arg Arg Gly Leu Asp Glu Arg Leu Arg Arg Val Val Asp
35 40 45
Arg Phe Arg Arg Ser Ser Glu Arg Trp Glu Glu Val Ile Glu Arg Phe
50 55 60
Arg Gln Val Val Asp Lys Leu Arg Lys Ser Val Glu
65 70 75

<210> 98
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 98
Gly Ser Asp Ala Tyr Asp Leu Asp Arg Ile Val Lys Glu His Arg Arg

1 5 10 15

Leu Val Glu Glu Gln Arg Glu Leu Val Glu Glu Leu Glu Lys Leu Val

20 25 30

Arg Arg Gln Glu Asp His Arg Val Asp Lys Lys Glu Ser His Glu Ile

35 40 45

Leu Glu Arg Leu Glu Arg Ile Ile Arg Arg Ser Thr Arg Ile Leu Thr

50 55 60

Glu Leu Glu Lys Leu Thr Asp Glu Phe Glu Arg Arg Thr Arg

65 70 75

<210> 99

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 99

Asp Glu Arg Tyr Arg Ala Arg Glu His Ile Arg Arg Val Glu Glu His

1 5 10 15

Thr Lys Arg Leu Arg His Ile Leu Lys Arg Leu Arg Glu His Glu Glu

20 25 30

Lys Leu Arg Arg Glu Leu Lys Pro Gly Asp Glu Ile Thr Glu Ser Val

35 40 45

Asp Arg Phe Lys Lys Ile Val Asp Gln Phe Glu Glu Ser Ile Lys Lys

50 55 60

Phe Glu Thr Val Ser Glu Glu Leu Arg Lys Ser Asp Ser

65 70 75

<210> 100

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 100

Gly Ser Asp Arg Gln Arg Ile Leu Asp Arg Leu Asp Lys Ile Leu Glu

1 5 10 15

Lys Leu Asp Asp Ile Leu Lys Lys Leu Lys Asp Ile Leu Glu Thr Leu

20 25 30

Ser Lys Asp Asp Val Ser Asp Arg Arg His Lys Asp Leu Val Glu Lys

35 40 45

Phe Arg Glu Leu Val Asp Thr His His Lys Leu Val Glu Arg Tyr Arg

50 55 60

Glu Leu Val Tyr Gln Asn Arg

65 70

<210> 101

<211> 38

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 101

Gly Ser Asp Glu Ile Thr Glu Ser Val Asp Arg Phe Lys Lys Ile Val

1 5 10 15

Asp Gln Phe Glu Glu Ser Ile Lys Lys Phe Glu Thr Val Ser Glu Glu

20 25 30

Leu Arg Lys Ser Ile Ser

35

<210> 102

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 102

Gly Ser Asp Pro Gln Arg Ala Ala Asp Arg Leu Asp Lys Ile Leu Glu

1 5 10 15

Lys Leu Asp Asp Ile Leu Lys Lys Leu Lys Asp Ile Leu Glu Thr Leu

20 25 30

Ser Lys Asp Asp Val Lys Asp Arg Arg Ala Lys Asp Leu Val Glu Lys

35 40 45

Phe Arg Glu Leu Val Asp Thr His His Lys Leu Val Glu Arg Tyr Arg

50 55 60

Glu Leu Val Tyr Thr Ala Thr Ala Gly Ser Asp Leu Ala Arg Glu Leu

65 70 75 80

Ile Arg Arg Val Glu Glu His Thr Lys Arg Leu Arg His Ile Leu Lys

85 90 95

Arg Leu Arg Glu His Glu Glu Lys Leu Arg Arg

100 105

<210> 103

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 103

Asn Ala Asp Asp Gln Leu Ala Thr Ser Ile Lys Lys Leu Glu Asp Ser

1 5 10 15

Ile Asp Gln Leu Ile Lys Ile Val Arg Lys Phe Glu Glu Ser Val Lys

20 25 30

Lys Leu Gln Lys His Gly Val Asp Gln His His Val Glu Ile Leu Arg

35 40 45

Lys Ile Val Glu Ile Phe Arg Gln His Ile Glu Lys Leu Lys Lys His

50 55 60

Leu Glu Lys Leu Arg Tyr Thr Ser Ser

65 70

<210> 104

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 104

Gly Ser Asp Lys Glu Tyr Leu Val Thr Glu His Glu Lys Leu Val Arg

1 5 10 15

Glu His Glu Lys Ile Val Ser Glu Ile Glu Lys Leu Val Lys Lys His
20 25 30
Glu Ala Gly Val Asp Glu Ser Glu Leu Glu Glu Ile Leu Lys Lys Val
35 40 45
Glu Lys Leu Leu Arg Lys Leu Asp Glu Ile Leu Glu Gln Leu Thr Gln
50 55 60
Leu Leu Arg Lys Thr Glu
65 70

<210> 105
<211> 36
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 105
Gly Ser Asp Gln His Val Val Glu Ile Leu Arg Lys Ile Val Glu Ile
1 5 10 15
Phe Arg Gln His Ile Glu Lys Leu Lys Lys His Leu Glu Lys Leu Arg
20 25 30
Tyr Thr Ser Ser
35
<210> 106
<211> 114
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 106
Gly Ser Asp Ala Glu Tyr Leu Val Thr Glu His Glu Lys Leu Val Arg
1 5 10 15
Glu His Glu Lys Ile Val Ser Glu Ile Glu Lys Leu Val Lys Lys His
20 25 30
Glu Lys Gly Val Asp Glu Ser Glu Leu Glu Glu Ile Leu Lys Lys Val
35 40 45
Glu Lys Leu Leu Arg Lys Leu Asp Glu Ile Leu Glu Gln Leu Thr Gln

50 55 60

Leu Leu Arg Lys Ala Glu Lys His Ile Asp Lys His Ser Lys Ala Ala
65 70 75 80
Asp Gln Leu Ala Thr Ser Ile Lys Lys Leu Glu Asp Ser Ile Asp Gln
85 90 95
Leu Ile Lys Ile Val Arg Lys Phe Glu Glu Ser Val Lys Lys Leu Gln
100 105 110
Lys His

<210> 107
<211> 74
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 107
Asp Glu Asp Asp Asp Ile Arg Arg Val Leu Asp Glu Ser Arg Arg Val
1 5 10 15
Leu Glu His Ser Arg Arg Val Leu Lys Arg Ser Glu Glu Val Leu Glu
20 25 30
Lys Ala Ser Arg Lys Lys Glu Lys Asp Thr Glu Glu Ile Glu Lys His
35 40 45
Leu Lys Arg Leu Arg Glu His Ala Lys Lys Leu Glu Lys His Arg Arg
50 55 60

Glu Leu Asp Asp Phe Leu Tyr Lys Glu Ile
65 70
<210> 108
<211> 74
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 108
Gly Ser Arg Asp Lys Tyr Leu Leu Glu Arg Leu Asn Asp Ile Leu Lys

1 5 10 15

Lys Leu Asp Glu Ile Val Asp Lys Leu Ser Asp Ile Leu Lys Arg Leu

20 25 30

Lys Asp Val Arg His Asp Asp Arg Leu Gln Glu Leu Val Glu Arg Tyr

35 40 45

Lys Glu Ile Val Lys Glu Tyr Lys Arg Ile Val Glu Glu Tyr Glu Lys

50 55 60

Leu Val Arg Glu Phe Glu Glu Gln Gln Arg

65 70

<210> 109

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 109

Asp Arg Asp Tyr Glu Asp Lys Glu Phe Lys Lys Ile Ile Lys Glu Leu

1 5 10 15

Glu Asp Val Gln Glu Glu Leu Lys Lys Leu Gln Glu Lys Ile Lys Arg

20 25 30

Phe Ser Ser Glu Leu Glu Glu Pro Asn Glu Leu Leu Lys Glu Gln Leu

35 40 45

Lys Val Asn Glu Glu Gln Leu Glu Val Asn Lys Lys Ile Leu Lys Ile

50 55 60

Leu Arg Asp Gln Leu Lys Gln Asn Glu

65 70

<210> 110

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 110

Gly Ser Asp Ala Glu Tyr Lys Val Arg Glu Ser Val Lys Arg Ser Lys

1 5 10 15

Glu Ser Val Lys His Ser Glu Asp Val Val Asp Lys Leu Asn Lys Ser

20 25 30

Val Lys Leu Ser Glu Ser Gly His Ser Asp Ala Glu Lys Ala Ser Arg

35 40 45

Glu Leu Val Lys Leu Val Arg Glu Val Val Glu Leu Ser Arg Glu Val

50 55 60

Ile Lys Leu Ser Glu Lys Val Leu Arg Val Ile Ser

65 70 75

<210> 111

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 111

Asp Leu Gln Tyr Lys Gln Glu Lys Leu Ile Arg His Phe Asp Arg Val

1 5 10 15

Val Arg Glu Trp Asp Lys Leu Val Arg Lys Phe Ser Lys Val Leu Glu

20 25 30

Lys Gln Lys His Glu Ser Lys Asp Lys Glu Leu Glu Glu Ala Ser Arg

35 40 45

Arg Val Asp Glu Leu Ile Lys Arg Leu Arg Glu Gln Leu Lys Arg Ser

50 55 60

Lys Glu Ile Leu Arg Arg Leu Lys Glu Leu Ser Arg Lys Ser Ser

65 70 75

<210> 112

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 112

Gly Ser Asp Trp Glu Glu Leu Leu Arg Arg Leu Glu Lys Val Leu Gln

1 5 10 15

Glu Tyr Glu Glu Ile Val Lys Glu Leu Ile Asp Leu Ile Glu Arg Leu

20 25 30

Ile Lys Val Ser Glu Asp Lys Ser Lys Asp Ala Ser Glu Tyr Lys Lys

35 40 45

Leu Val Thr Glu Leu Glu Lys Leu Ile Ser Lys Leu Glu Glu Ile Ser

50 55 60

Lys Lys Leu Glu Glu Leu Val Lys Glu Tyr Glu Tyr Lys Thr Glu

65 70 75

<210> 113

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 113

Asp Ala Lys Asp Glu Leu Glu Lys Ser Leu Gln Glu Ile Glu Glu Ser

1 5 10 15

Leu Lys Glu Leu Lys Lys Leu Leu Glu Glu Leu Asp Lys Ser Leu Arg

20 25 30

Glu Leu Thr Ser Gln Gly Arg Asn Lys Lys Leu Glu Glu His Ile Lys

35 40 45

Lys Val Gln Lys Phe Ile Glu Leu Val Lys Lys Tyr Ile Lys Ala Val

50 55 60

Gln Asp Tyr Leu Lys Glu Val Arg Tyr Asp Asn Ser

65 70 75

<210> 114

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 114

Gly Ser Asp Lys Glu Arg Ala Ala Arg Ala Thr Glu Glu Met Val Lys

1 5 10 15

Leu Thr Lys Lys Leu Leu Lys Ala Val Glu Asp Leu Val Arg Asp Val

20 25 30

Arg Arg Leu Leu Lys Glu Gly Leu Ile Ser Glu Lys His Ala Arg Ile

35 40 45

Ala Glu Thr Ile Leu Glu Val Phe Lys Lys His Ala Lys Ile Ile Lys

50 55 60

Lys His Val Asp Ile Val Lys Tyr Asp Glu Ser

65 70 75

<210> 115

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 115

Gly Ser Pro Leu Lys Glu Arg Leu Leu Glu Ile Gln Arg Asp Leu Asp

1 5 10 15

Arg Val Leu Glu Glu Val Val Glu Arg Leu Leu Arg Ile Gln Glu Arg

20 25 30

Leu Asp Ser Val Val Glu Arg Lys Pro Pro Asp Val His Glu Glu Tyr

35 40 45

Lys Tyr Ile Val Asp Glu Ile Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Val Arg

50 55 60

Glu Tyr Glu Glu Ile Val Lys Arg Ile Asp Glu Glu Val Arg

65 70 75

<210> 116

<211> 83

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 116

Gly Ser Glu Glu Asp Glu Arg Ile Arg Tyr Asp Leu Asp Arg Ile Arg

1 5 10 15

Lys Asp Val Arg Arg Lys Leu Glu Glu Ile Arg Gln Arg Val Arg Glu

20 25 30

Leu Glu Lys Lys Leu Arg Asp Ala Gly His Arg Arg Asp Glu Lys Glu

35 40 45

Leu Leu Arg Glu Leu Ile Glu Thr Ser Lys Asp Ile Leu Arg Leu Val

50 55 60

Glu Glu Leu Leu Lys Lys Ile Ile Asp Lys Ser Glu Asp Leu Leu Arg

65 70 75 80

Lys Thr Glu

<210> 117

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 117

Gly Ser Asp Glu Glu Asp Tyr Ile Asn Glu Asn Val Glu Lys Asp Val

1 5 10 15

Arg Asp Ile Glu Asp Asp Val Arg Arg Ile Asn Glu Arg Ile Arg Glu

20 25 30

Leu Leu Glu Lys Ile Arg Thr Glu Glu Val Leu Gln Arg Val Leu Glu

35 40 45

Glu His His Glu Leu Val Glu Arg Val Leu Arg Lys Leu Val Glu Ile

50 55 60

Leu Arg Lys His Glu Glu Glu Asn Arg

65 70

<210> 118

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 118

Gly Ser Asp Glu Glu Glu Tyr Tyr Lys Glu Lys Leu His Lys Leu Leu
1 5 10 15
Arg Glu Ile Glu Glu Leu Leu Lys His Tyr Arg Glu Leu Val Arg Arg
20 25 30
Leu Glu Glu Leu Val Lys Arg Gly Glu Leu Asp Lys Asp Thr Ala Ala
35 40 45
His Ile Leu Glu Arg Leu Ser Glu Leu Leu Glu Arg Ile Ile Arg Arg

50 55 60
Val Ala His Thr Leu Arg Arg Leu Ser Glu Glu Arg Arg
65 70 75
<210> 119
<211> 84
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 119
Gly Ser Asp Glu Asp Glu Ile Ser Tyr Asp Ser Lys Arg Arg Val Glu
1 5 10 15
Glu Ile Val Arg Gln Ala Arg Glu Lys Ser Glu Lys Ser Arg Lys Asp
20 25 30

Ile Glu Asp Val Ala Glu Val Leu Arg Lys Gly Asp Val Ser Glu Lys
35 40 45
Glu Val Val Asp Glu Leu Val Lys Val Leu Glu Glu Gln Val Lys Val
50 55 60
Leu Arg Glu Ala Val Glu Arg Leu Arg Glu Val Leu Lys Lys Gln Val
65 70 75 80
Asp Asp Val Arg

<210> 120
<211> 82
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223>

Synthetic peptide

<400> 120

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

Arg Val Val Asp Glu Ser Glu Lys Leu Val Arg Asp Ala Asp Lys His
65 70 75 80
Ile Arg

<210> 121

<211> 83

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 121

Gly Ser Lys Glu Lys Asp Ile Val Lys Thr Leu Val Asp Leu Leu Arg
1 5 10 15
Glu Asn Leu Glu Thr Leu Glu Arg Leu Ile Glu Glu Val Val Arg Leu
20 25 30

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

<210> 122

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 122

Gly Ser Pro Glu Val Asp Val Leu Arg Arg Ile Val Arg Glu Ile Leu
1 5 10 15

Lys Ala Ser Glu Glu Leu Leu Arg Leu Leu Arg Lys Leu Ile Asp Glu
20 25 30

Ala Leu Lys Leu Ser Glu Arg Lys Arg Asp Ser Gln Glu Tyr Arg Glu
35 40 45

Val Val Asp Arg Val Lys Lys Glu Leu Glu Arg Leu Leu Asp Glu Tyr
50 55 60

Arg Lys Leu Val Glu Glu Leu Lys Glu Lys Leu Arg Tyr Asp Thr Arg
65 70 75 80

<210> 123

<211> 84

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 123

Gly Ser Asp Lys Arg Tyr Glu Ser Glu Lys Leu Lys Arg Arg Leu Asp
1 5 10 15

Glu Ala Val Glu Lys Val Arg Glu Val Val Glu Arg Val Glu Arg Glu
20 25 30

Ser Asp Arg Val Leu Glu Glu Val Arg Arg Arg Arg Glu Ser Lys Glu

35 40 45

Val Val Asp Lys Val Ile Glu Asp Asn Asp Lys Ala Leu Glu Asp Val
50 55 60

Leu Arg Val Val Asp Glu Val Ala Lys Val Val Arg Asp Val Val Arg
65 70 75 80

Glu Asn Thr Arg

<210> 124

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 124

Gly Ser Pro Arg Glu Tyr His Ser Lys Asp Ile Leu Arg Lys Val Asp

1 5 10 15

Glu Ile Leu Glu Arg Ile Arg Arg His Ala Asp Arg Val Lys Lys Lys

20 25 30

Ser Glu Arg Leu Lys Arg Glu Asn Val Asp Val Asn Glu His Ser Lys

35 40 45

Asp Val Lys Arg Val Ile Arg Glu Leu Leu Glu Leu Val Lys Glu Leu

50 55 60

Leu Arg Leu Ala Lys Lys His Ser Asp Asp Gln Gln Glu

65 70 75

<210> 125

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 125

Gly Ser Asp Glu Asp Glu Ile Leu Tyr His Ser Glu Arg Leu Leu Gln

1 5 10 15

Lys Leu Lys Lys Glu Leu Asp Asp Leu Lys Glu Lys Ser Arg Glu Leu

20 25 30

Leu Glu Glu Leu Lys Lys Glu Asp Pro Asp Asp Arg Leu Ile Glu Arg

35 40 45

Ile Ile Arg Leu His Asp Glu Val Leu Lys Asp Leu Asp Glu Val Leu

50 55 60

Lys Asn Ile Leu Glu Val His Arg Glu Val Leu Glu Arg Leu Arg

65 70 75

<210> 126

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 126

Asp Lys Leu Asp Arg Leu Leu Lys Ile His Glu Glu Ala Leu Arg Arg
1 5 10 15
Ala Glu Glu Leu Ile Lys Arg Leu Leu Asp Ile His Arg Arg Ala Leu

20 25 30
Asp Leu Ala Arg Arg Gly Glu Leu Asp Asp Tyr Leu Leu Lys Glu Ser
35 40 45
Glu Arg Glu Leu Arg Glu Ile Ile Arg Arg Ala Arg Glu Glu Leu Lys
50 55 60
Glu Ser Arg Asp Arg Leu Glu Glu Ile Ser Arg
65 70 75

<210> 127

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 127

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

Arg Arg Ile Asp Lys Glu Leu Asp Asp Ala Leu Tyr Glu Ile Glu Asp

65 70 75 80

<210> 128

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 128

Gly Ser Pro Lys Leu Asp Lys Leu Arg Glu Leu Leu Glu Arg Asn Leu
1 5 10 15

Glu Lys Leu Arg Glu Ile Leu Glu Glu Val Leu Lys Ile Leu Arg Thr
20 25 30

Asn Leu Glu Arg Val Arg Glu Asp Ile Arg Asp Glu Asp Val Leu Gln

35 40 45

Glu Tyr Glu Arg Leu Ile Arg Lys Ala Glu Glu Asp Leu Arg Arg Val
50 55 60

Leu Lys Glu Tyr Asp Asp Leu Leu Lys Lys Leu Val Tyr Glu Leu Arg
65 70 75 80

<210> 129

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 129

Gly Ser Lys Glu Asp Glu Ser Val Lys Arg Ala Glu Glu Ile Val Arg
1 5 10 15

Thr Leu Leu Lys Leu Leu Glu Asp Ser Leu Arg Glu Ala Glu Arg Ser
20 25 30

Leu Arg Asp Ile Lys Asn Gly Glu Asp Glu His Asn Leu Arg Arg Ile
35 40 45

Ser Glu Lys Leu Glu Glu Leu Ser Lys Arg Ile Thr Glu Thr Ile Glu
50 55 60

Arg Leu Leu Arg Glu Leu Gln Tyr Thr Ser Arg
65 70 75

<210> 130

<211> 84

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 130

Gly Ser Pro Asn Gln Glu Leu Leu Asp Arg Val Arg Lys Ile Leu Glu
1 5 10 15

Asp Leu Leu Arg Leu Asn Glu Glu Leu Val Arg Leu Asn Lys Glu Leu
20 25 30

Leu Lys Arg Ala Leu Glu Met Arg Arg Lys Asn Arg Asp Ser Glu Glu
35 40 45

Val Leu Glu Arg Leu Ala Glu Glu Tyr Arg Lys Arg Leu Glu Glu Tyr
50 55 60

Arg Arg Glu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Glu Leu Glu Glu Thr Ile Tyr
65 70 75 80

Arg Tyr Lys Arg

<210> 131

<211> 84

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 131

Gly Ser Asp Glu Ser Glu Glu Ala Gln His Glu Val Glu Lys Val Leu
1 5 10 15

Asp Asp Ile Arg Arg Leu Ser Glu His Leu Gln Lys Arg Leu Glu Glu
20 25 30

Val Leu Glu Glu Val Tyr Glu Leu Arg Arg Glu Gly Ser Asp Arg Thr
35 40 45

Glu Val Val Glu Leu Leu Lys Glu Val Ile Arg Glu Ile Val Arg Val
50 55 60

Asn Arg Glu Ala Leu Glu Arg Leu Leu Arg Val Val Glu Glu Ala Val
65 70 75 80
Lys Arg Asn Glu

<210> 132

<211> 83
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 132
Gly Ser Asp Glu Glu Glu Leu Val Glu Thr Val Lys Arg Ile Gln Lys
1 5 10 15
Glu Ile Leu Asp Arg Leu Thr Glu Leu Ala Lys Leu Leu Val Glu Ile
20 25 30
Gln Arg Glu Ile Lys Lys Leu Lys Asp Glu Gly Glu Asp Asp Lys Glu
35 40 45
Leu Lys Arg Leu Ser Asp Glu Leu Glu Glu Lys Val Arg Gln Val Val

50 55 60
Glu Glu Ile Lys Arg Leu Ser Asp Glu Leu Glu Glu Thr Val Glu Tyr
65 70 75 80
Val Ser Arg

<210> 133
<211> 80
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 133
Gly Ser Asp Glu Glu Glu Glu Val Val Arg Arg Ala Glu Glu Leu Val
1 5 10 15
Lys Glu His Glu Glu Leu Ile Glu Arg Val Ile Arg Thr His Glu Glu

20 25 30

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

<210> 134
<211> 80
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 134
Gly Ser Ser Lys Glu Glu Ile Leu Lys Glu Leu Glu Asp Leu Gln Arg
1 5 10 15
Arg Leu Ile Glu Glu Leu Lys Lys Leu Gln Glu Arg Val Val Glu Leu
20 25 30
Leu Glu Glu Leu Ile Lys Arg Leu Arg Asp Arg Gly Arg Asp Asp Lys
35 40 45
His Leu Lys Arg Leu Val Lys Glu Val Arg Arg Leu Ser Glu Glu Val
50 55 60

Leu Arg Ser Ile Lys Glu Val Ser Asp Arg Val Arg Tyr Gln Leu Arg
65 70 75 80

<210> 135
<211> 81
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 135
Gly Ser Asp Lys Glu Glu Glu Ser Glu Tyr Leu Leu Arg Asp Leu Val
1 5 10 15
Arg Leu Leu Glu Lys Val Lys Glu Lys Ile Glu Glu Val Asn Arg Glu
20 25 30

Val Glu Lys Leu Leu Lys Lys Val Lys Asp Gly Arg Leu Asp Arg Arg

35 40 45

Glu Val Leu Arg Glu Ile Leu Arg Leu Asn Arg Glu Leu Ala Glu Ile

50 55 60

Ile Lys Glu Val Val Asp Arg Ile Arg His Val Val Glu Arg Ser Glu

65 70 75 80

Arg

<210> 136

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 136

Gly Ser Asp Leu His Glu Val Val Tyr Glu Thr Lys Glu Leu Leu Lys

1 5 10 15

Arg Ile Glu Glu Val Val Glu Glu Leu Arg Lys Lys Ser Glu Asp Ile

20 25 30

Ile Arg Lys Ala Glu Arg Gly Glu Ile Ser Glu Asp Glu Leu Lys Arg

35 40 45

Leu Gln Glu Glu Ile Ala Arg Glu Ala Lys Lys Leu Leu Asp Glu Ile

50 55 60

Lys Arg Val Leu Glu Arg His Leu Glu Gln Thr Leu

65 70 75

<210> 137

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 137

Gly Ser Pro Val Glu Glu Ile Ile Lys Glu Val Val Lys Arg Val Ile

1 5 10 15

Glu Val Gln Glu Lys Val Leu Arg Ile Ile Ser His Ala Val Lys Arg
20 25 30
Val Val Glu Val Gln Lys Lys Tyr Asp Pro Gly Ser Glu Glu Ser Asn
35 40 45

Arg Val Val Glu Glu Val Lys Lys Thr Ile Glu Asp Ala Ile Arg Glu
50 55 60
Ser Asp Glu Val Val Asp Glu Val Val Lys Arg Ile Gln Tyr Thr Val
65 70 75 80
Arg

<210> 138
<211> 80
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 138
Gly Ser Pro Glu Gln Glu Ile Ala Asp Arg Ile Leu Thr Glu Ile Arg
1 5 10 15

Glu Ser Gln Lys Glu Leu Glu Arg Leu Ala Arg Lys Ile Leu Lys Leu
20 25 30
Leu Asp Glu Ser Gln Glu Lys Ala Lys Arg Gly Arg Leu Ser Glu Glu
35 40 45
Glu Ser Asp Glu Leu Leu Glu Arg Ile Lys Lys Glu Leu Asp Glu Leu
50 55 60
Leu Glu Arg Ser Lys Glu Leu Leu Lys Lys Ile Glu Tyr Glu Leu Arg
65 70 75 80

<210> 139
<211> 80
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 139

Gly Ser Asp Glu Asp Lys Glu Ala Asn Arg Val Leu Asp Glu Val Leu

1 5 10 15

Lys Thr Val Arg Asp Leu Leu Glu Thr Ala Asn Glu Val Leu Lys Glu

20 25 30

Val Leu Tyr Arg Leu Lys Arg Thr Asp Asp Gln Glu Lys Val Val Arg

35 40 45

Thr Leu Thr Glu Val Leu Lys Glu His Leu Lys Leu Val Glu Glu Ile

50 55 60

Val Arg Ile Leu Asp Lys Val Leu Lys Glu His Leu Glu Thr Glu Lys

65 70 75 80

<210> 140

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 140

Gly Ser Pro Glu Asp Asp Val Leu Arg Arg Leu Glu Glu Val Ser Glu

1 5 10 15

Lys Ile Leu Arg Val Ala Glu Asp Val Ala Arg Gln Leu Arg Glu Val

20 25 30

Ser Glu Lys Ile Thr Gln Gly Lys Val Asp Arg Lys Glu Trp Glu Glu

35 40 45

Asp Ile Lys Arg Leu Lys Arg Glu Leu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Trp

50 55 60

Lys Glu Glu Ile Glu Arg Leu Thr Tyr Glu Leu Arg

65 70 75

<210> 141

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 141

Gly Ser Arg Arg Glu Glu Val Val Lys Arg Ile Arg Glu Leu Leu Lys

1 5 10 15

Arg Asn Lys Glu Leu Ile Asp Arg Ile Arg Glu Leu Leu Glu Glu Asn

20 25 30

Glu Tyr Leu Asp Lys Asp Ala Arg Asp Lys Asp Val Leu Arg Arg Ser

35 40 45

Val Glu Leu Leu Glu Glu Leu Val Arg Ile Leu Glu Glu Ser Val Glu

50 55 60

Leu Ala Lys Glu Ile Ile Lys Leu Leu Arg Glu Val Val Glu

65 70 75

<210> 142

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 142

Gly Ser Asp Glu Lys Glu Asp Asn Arg Arg Leu Gln His Lys Ile Glu

1 5 10 15

Arg Ile Leu Glu Lys Asn Glu Asp Leu Gln Arg Lys Leu Glu Glu Ile

20 25 30

Leu Glu Leu Leu Glu Arg Gly Glu Ala Asp Glu Glu Lys Ile Asp Arg

35 40 45

Leu Arg Lys Ala Val Glu Asp Tyr Arg Arg Val Val Glu Glu Ile Lys

50 55 60

Glu Asp Val Lys Arg His Lys Tyr Thr Val Arg

65 70 75

<210> 143

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 143

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

20 25 30
Ser Val Glu Leu Leu Arg Arg Gly Glu Asp Ala Lys Asp Val Val Glu
35 40 45
Arg Ser Lys Glu Ala Leu Lys Arg Val Lys Glu Leu Leu Asp Glu Val
50 55 60
Val Lys Arg Ser Asp Glu Ile Leu Lys Tyr Ile His Asn
65 70 75

<210> 144
<211> 84
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220
><223> Synthetic peptide
<400> 144
Gly Ser Asp Glu Lys Lys Leu Ile Asn Glu Val Val Glu Thr Gln Lys
1 5 10 15
Arg Leu Ile Lys Glu Ala Ala Lys Arg Leu Ser Glu Val Val Arg His
20 25 30
Gln Thr Glu Leu Ile Arg Glu Leu Arg Glu Lys Asn Val Asp Asp Lys
35 40 45
Asp Val Glu Lys Leu Leu Lys Glu Ser Leu Asp Leu Ala Glu Glu Ile
50 55 60

Val Arg Arg Ile Lys Glu Leu Leu Asp Glu Ser Lys Lys Leu Val Glu
65 70 75 80
Tyr Val Ser Asn

<210> 145
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 145

Gly Ser Pro Asp Met Asp Glu Val Lys Arg Val Leu Asp Glu Leu Ile
1 5 10 15

Glu Ile Gln Glu Glu Ile Leu Arg Glu Ile Lys Arg Val Leu Glu Lys
20 25 30

Leu Ile Lys Ile Gln Glu Asp Asn Gly Ser Glu Tyr Glu Ser Arg Glu
35 40 45

Val Val Arg Glu Ile Val Glu Ile Ala Arg Lys Leu Val Glu Arg Ser
50 55 60

Arg Arg Val Val Lys Lys Ile Thr Glu Thr Leu Gln
65 70 75

<210> 146

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 146

Gly Ser Asp Glu Arg Tyr Ala Thr Arg Glu Ile Val Glu Arg Ile Glu

1 5 10 15

Arg Ile Ala Arg Glu Ile Leu Lys Arg Thr Glu Glu Ile Val Arg Glu
20 25 30

Val Arg Glu Val Leu Ser Arg Asp Val Asp Gln Glu Glu Val Val Arg
35 40 45

Arg Leu Ala Asp Leu Leu Arg Glu Ser Val Glu Leu Val Gln His Leu
50 55 60

Val Arg Arg Val Glu Glu Leu Leu Gln Glu Ser Val Glu Arg Lys Lys

65 70 75 80

<210> 147

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 147

Gly Ser Pro Glu Arg Glu Ala Leu Arg Glu Val Leu Glu Asp Leu Lys
1 5 10 15

Arg Val Thr Asp Arg Leu Arg Glu Leu Val Glu Arg Val Leu Glu Glu
20 25 30

Leu Lys Lys Val Thr Asp His Val Asp Ser Glu Arg Ile Leu Arg Glu
35 40 45

Ser Arg Arg Val Leu Lys Glu Leu Lys Asp Ile Ile Glu Glu Ile Leu
50 55 60

Arg Glu Ser Glu Lys Val Leu Glu Lys Leu Lys Tyr Thr Glu Asp
65 70 75

<210> 148

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 148

Gly Ser Pro Ala Arg Glu Ile Leu Glu Glu Val Val Lys Lys His Leu
1 5 10 15

Glu Val Val Glu Asp Ala Ala Arg Ile Leu Glu Glu Ile Ile Arg Glu
20 25 30

His Glu Lys Ala Val Arg Glu Asp Arg Asp Lys Lys Glu Leu Glu Glu
35 40 45

Ile Ser Arg Asp Leu Leu Arg Lys Ala Arg Glu Ala Leu Lys Lys Val
50 55 60

Lys Asp Ile Ser Asp Asp Leu Ser Arg Glu Ile Glu Tyr Val Ala Ser
65 70 75 80

<210> 149

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 149

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

Asp Val Gln Arg Lys Ile Arg Glu Leu Val Glu Glu Leu Ile Arg Leu
20 25 30

Leu Glu Glu Val Gln Arg Asp Asn Asp Lys Arg Glu Ser Glu Tyr Val
35 40 45

Val Glu Arg Val Glu Glu Ile Leu Arg Arg Ile Thr Glu Thr Ser Arg
50 55 60

Glu Val Val Arg Lys Ala Val Glu Asp Leu Ser
65 70 75

<210> 150

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 150

Gly Ser Asp Ser Asp Glu Lys Ala Glu Tyr Leu Leu Lys Glu Met Glu
1 5 10 15

Arg Val Val Arg Glu Ser Asp Glu Val Val Lys Lys Ile Leu Arg Asp
20 25 30

Leu Glu Glu Val Leu Glu Arg Leu Arg Arg Gly Glu Ile Ser Glu Asp

35 40 45

Asp Val Thr Glu Ile Leu Lys Glu Leu Ala Glu Arg His Ile Arg Ala
50 55 60

Ile Glu Glu Leu Val Arg Arg Leu Arg Glu Leu Leu Glu Arg His Lys
65 70 75 80

Arg

<210> 151

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 151

Gly Ser Pro Val Glu Glu Val Leu Lys Glu Leu Ser Glu Val Asn Glu

1 5 10 15

Arg Val Arg Asp Ile Ala Arg Glu Ile Ile Glu Arg Leu Ser Glu Val

20 25 30

Asn Glu Glu Val Lys Glu Thr Asp Asp Glu Asp Glu Leu Lys Lys Ile

35 40 45

Ser Lys Lys Val Val Asp Glu Val Glu Asp Leu Leu Arg Lys Ile Leu

50 55 60

Glu Val Ser Glu Glu Val Val Arg Arg Val Glu Tyr His Asp Arg

65 70 75

<210> 152

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 152

Gly Ser Pro Lys Glu Asp Ile Leu Arg Glu Val Leu Arg Arg His Lys

1 5 10 15

Glu Ile Val Arg Glu Ile Val Arg Leu Val Arg Glu Ala Val Glu Thr

20 25 30

His Leu Glu Leu Val Lys Arg Asn Ser Asp Asp Arg Asp Ala Gln Asp

35 40 45

Val Ile Arg Lys Leu Glu Glu Asp Leu Glu Arg Leu Val Arg His Ala

50 55 60

Gln Glu Val Ile Glu Glu Ile Phe Tyr Arg Leu His

65 70 75

<210> 153

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 153

Gly Ser Pro Arg Ser Tyr Leu Leu Lys Glu Leu Ala Asp Leu Ser Gln
1 5 10 15

His Leu Val Arg Leu Leu Glu Arg Leu Val Arg Glu Ser Glu Arg Val
20 25 30

Val Glu Val Leu Glu Arg Gly Glu Val Asp Glu Glu Glu Leu Lys Arg
35 40 45

Leu Glu Asp Leu His Arg Glu Leu Glu Lys Ala Val Arg Glu Val Arg
50 55 60

Glu Thr His Arg Glu Ile Arg Glu Arg Ser Arg
65 70 75

<210> 154

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 154

Gly Ser Asp Arg Glu Tyr Ile Ile Lys Asp Ile Leu Asp Ser Gln Glu
1 5 10 15

His Leu Leu Arg Leu Ile Glu Glu Leu Leu Glu Thr Gln Lys Glu Leu
20 25 30

Leu Glu Ile Leu Lys Arg Arg Pro Asp Ser Val Glu Arg Val Arg Glu
35 40 45

Leu Val Arg Arg Ser Lys Glu Ile Ala Asp Glu Ile Arg Arg Gln Ser
50 55 60

Asp Arg Asn Val Arg Leu Leu Glu Glu Val Ser Lys
65 70 75

<210> 155

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 155

Gly Ser Asp Glu Lys Asp Glu Ile Arg His Val Ile Glu Ser Val Glu
1 5 10 15

Arg Leu Ile Glu Asp Ile Lys Arg Leu Leu Lys Thr Leu Arg Glu Leu
20 25 30

Ala His Asp Asp Ser Asp Lys Lys Thr Val Lys Glu Val Leu Asp Arg
35 40 45

Val Lys Glu Met Ile Glu Arg His Arg Arg Glu Leu Glu Glu His Arg
50 55 60

Lys Glu Leu Glu Arg Ala Glu Tyr Glu Val Arg
65 70 75

<210> 156

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 156

Gly Ser Glu Ser Glu Asp Arg Ile Lys Glu Leu Leu Lys Arg His Ile
1 5 10 15

Glu Leu Val Glu Arg His Glu Glu Leu Leu His Glu Ile Lys Lys Leu
20 25 30

Ile Asp Leu Glu Glu Lys Asp Asp Lys Asp Arg Glu Glu Ala Val Lys
35 40 45

Arg Ile Asp Asp Ala Ile Lys Glu Ser Glu Glu Met Leu Glu Glu Ser
50 55 60

Lys Glu Ile Leu Glu Glu Ile Glu Tyr Leu Asn Arg
65 70 75

<210> 157

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 157

Gly Ser Ser Leu Glu Asp Ser Val Arg Leu Asn Asp Glu Val Val Lys
1 5 10 15

Val Val Glu Arg Val Val Arg Leu Asn Gln Glu Val Val Arg Leu Ile
20 25 30

Lys His Ala Thr Asp Val Glu Asp Glu Glu Thr Val Lys Tyr Val Leu
35 40 45

Glu Arg Val Arg Glu Val Leu Asp Glu Ser Arg Glu Val Leu Lys Arg

50 55 60

Val His Glu Leu Leu Glu Glu Ser Glu Arg Arg Leu Glu
65 70 75

<210> 158

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 158

Gly Ser His Glu Lys Asp Ile Val Tyr Lys Val Glu Asp Leu Val Arg
1 5 10 15

Lys Ser Asp Arg Ile Ala Glu Arg Ala Arg Glu Ile Val Lys Arg Ser
20 25 30

Arg Asp Ile Met Arg Glu Ile Arg Lys Asp Lys Asp Asn Lys Lys Leu
35 40 45

Ser Asp Asp Leu Leu Lys Val Thr Arg Asp Leu Gln Arg Val Val Asp
50 55 60

Glu Leu Glu Glu Leu Ser Arg Glu Leu Leu Arg Val Ala Glu Glu Ser
65 70 75 80

Arg Lys

<210> 159

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 159

Gly Ser Pro Glu Leu Asp Glu Val Lys Lys Leu Ile Asp Glu Leu Lys
1 5 10 15

Lys Ser Val Glu Arg Leu Glu Glu Ser Ile Arg Glu Val Lys Glu Ser
20 25 30

Ile Lys Lys Leu Arg Lys Gly Asp Ile Asp Ala Glu Glu Asn Ile Lys
35 40 45

Leu Leu Lys Glu Asn Ile Lys Ile Val Arg Glu Asn Ile Lys Ile Ile
50 55 60

Lys Glu Ile Ile Asp Val Val Gln Tyr Val Leu Arg
65 70 75

<210> 160

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 160

Gly Ser Asp Glu Glu Glu Ile Glu Glu Leu Leu Arg Glu Leu Glu Lys
1 5 10 15

Leu Leu Lys Lys Ser Glu Glu Ala Leu Glu Glu Ser Lys Lys Leu Ile
20 25 30

Asp Glu Ser Glu Glu Leu Leu Arg Arg Asp Arg Leu Asp Lys Glu Lys

35 40 45

His Val Arg Ala Ser Glu Glu His Val Lys Leu Ser Glu Glu His Leu
50 55 60

Arg Ile Ser Arg Glu Ile Val Lys Ile Leu Glu Lys Ala Val Tyr Ser
65 70 75 80

Thr Arg

<210> 161

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 161

Gly Ser Asp Glu Ser Asp Arg Ile Arg Lys Ile Val Glu Glu Ser Asp

1 5 10 15

Glu Ile Val Lys Glu Ser Arg Lys Leu Ala Glu Arg Ala Arg Glu Leu

20 25 30

Ile Lys Glu Ser Glu Asp Lys Arg Val Ser Glu Glu Arg Asn Glu Arg

35 40 45

Leu Leu Glu Glu Leu Leu Arg Ile Leu Asp Glu Asn Ala Glu Leu Leu

50 55 60

Lys Arg Asn Leu Glu Leu Leu Lys Glu Val Leu Tyr Arg Thr Arg

65 70 75

<210> 162

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 162

Gly Ser Asp Glu Asp Asp Glu Leu Glu Arg Leu Leu Arg Glu Tyr His

1 5 10 15

Arg Val Leu Arg Glu Tyr Glu Lys Leu Leu Glu Glu Leu Arg Arg Leu

20 25 30

Tyr Glu Glu Tyr Lys Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Glu Ser Asp Arg

35 40 45

Ile Leu Arg Glu Ile Lys Glu Ile Leu Asp Lys Ser Glu Arg Leu Trp

50 55 60

Asp Leu Ser Glu Glu Val Trp Arg Thr Leu Leu Tyr Gln Ala Glu

65 70 75

<210> 163

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 163

Gly Ser Asp Lys Lys Asp Ala Ser Arg Arg Ala Ile Arg Val Leu His
1 5 10 15

Glu Phe Val Arg Val Ser Glu Glu Val Leu Glu Val Leu Arg Lys Ser
20 25 30

Val Glu Ser Leu Lys Arg Leu Asp Val Asp Glu Lys Ile Lys Arg Thr
35 40 45

His Asp Arg Ile Glu Glu Glu Leu Arg Arg Trp Lys Arg Glu Leu Glu
50 55 60

Glu Leu Ile Glu Arg Leu Arg Glu Trp Glu Tyr His Gln Asp
65 70 75

<210> 164

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 164

Gly Ser Asp Asp Glu Glu Glu Asp Lys Arg Leu Leu Glu Glu Val Lys
1 5 10 15

Arg Ser Leu Asp Thr Asp Glu Arg Ile Leu Glu Lys Leu Arg His Ser
20 25 30

Leu Glu Arg Gln Leu Glu Asp Val Asp Lys Asp Glu Asp Ser Arg Arg
35 40 45

Val Leu Arg Glu Leu Asp Glu Ile Thr Lys Arg Ser Arg Glu Val Val
50 55 60

Lys Arg Leu Arg Lys Leu Ala Tyr Glu Ser Lys
65 70 75

<210> 165

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 165

Gly Ser Asp Lys Glu Tyr Lys Leu Asp Arg Ile Leu Arg Arg Leu Asp
1 5 10 15

Glu Leu Ile Lys Gln Leu Ser Arg Ile Leu Glu Glu Ile Glu Arg Leu
20 25 30

Val Asp Glu Leu Glu Arg Glu Pro Leu Asp Asp Lys Glu Val Gln Asp

35 40 45

Val Ile Glu Arg Ile Val Glu Leu Ile Asp Glu His Leu Glu Leu Leu
50 55 60

Lys Glu Tyr Ile Lys Leu Leu Glu Glu Tyr Ile Lys Thr Thr Lys
65 70 75

<210> 166

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 166

Gly Ser Pro Ser Lys Glu Tyr Gln Glu Lys Ser Ala Glu Arg Gln Lys
1 5 10 15

Glu Leu Leu His Glu Tyr Glu Lys Leu Val Arg His Leu Arg Glu Leu
20 25 30

Val Glu Lys Leu Gln Arg Arg Glu Leu Asp Lys Glu Glu Val Leu Arg
35 40 45

Arg Leu Val Glu Ile Leu Glu Arg Leu Lys Asp Leu His Lys Lys Ile
50 55 60

Glu Asp Ala His Arg Lys Asn Glu Glu Ala His Lys Glu Asn Lys
65 70 75

<210> 167

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 167

Gly Ser Arg Asp Arg Lys Ile Ser Glu Glu Leu Ile Lys Ala Leu Glu
1 5 10 15

Asp His Ile Arg Met Leu Glu Glu Leu Ile Arg Ala Ile Glu Glu His
20 25 30

Ile Lys Leu Ala Glu Arg Gly Val Asp Glu Lys Glu Leu Arg Glu Ser
35 40 45

Leu Glu Glu Leu Lys Lys Ile Val Asp Glu Leu Glu Lys Ser Leu Glu

50 55 60

Glu Leu Arg Lys Leu Ala Glu Arg Tyr Lys Tyr Glu Thr Arg
65 70 75

<210> 168

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 168

Gly Ser Pro Lys Glu Glu Ser Val Glu Glu Leu Lys Arg Val Ile Asp
1 5 10 15

Lys His Glu Glu Ile Leu Arg Glu Leu Lys Arg Val Leu Glu Glu His
20 25 30

Glu Arg Val Ser His Asp Glu Asp Glu Asn Glu Leu Arg Arg Ser Leu
35 40 45

Glu Arg Leu Lys His Ile Leu Asp Arg Leu His Glu Ser Leu Lys Glu

50 55 60

Leu His Glu Leu Leu Lys Lys Asn Glu Tyr Thr Glu Arg
65 70 75

<210> 169

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 169

Gly Ser Asp His Glu Tyr Trp Val Lys Ile Val Glu Arg Ile Leu Arg

1 5 10 15

Val Met Glu Lys His Ala Glu Ile Val Lys Lys His Leu Glu Ile Val

20 25 30

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

35 40 45

Lys Glu Ser Leu Arg Glu Ile Glu Glu Ser Leu Arg Glu Leu Lys Glu

50 55 60

Leu Leu Asp Glu Leu Asp Glu Leu Ser Glu Lys Thr Arg

65 70 75

<210> 170

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 170

Gly Ser Asp Glu Glu Tyr Val Thr Arg Ser Gln Arg Arg Leu Lys Arg

1 5 10 15

Leu Leu Glu Glu Tyr Ile Lys Val Val Glu Glu His Ala Arg Leu Val

20 25 30

Glu Arg Asn Glu Arg Asp Asp Lys Glu Leu Lys Arg Ser Ile Asp Glu

35 40 45

Leu Asp Lys Leu Thr Lys Glu Leu Leu Glu Leu Val Lys Arg Tyr Lys

50 55 60

Glu Leu Val Asp Lys Thr Glu Thr

65 70

<210> 171

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 171

Gly Ser Asp Lys Glu Glu Ile Val Lys Leu Gln Asp Glu Val Ile Lys
1 5 10 15
Thr Leu Glu Arg His Leu Asp Ile Leu Arg Lys His Ile Asp Leu Leu

20 25 30
Glu Lys Leu Lys Asp His Leu Ser Glu Glu Leu Lys Glu Arg Val Asp
35 40 45
Arg Ser Ile Lys Lys Leu Glu Glu Ser Ile Lys Arg Leu Glu Arg Ile
50 55 60
Ile Glu Glu Leu Gln Glu Leu Ala Glu Tyr Ser Leu
65 70 75

<210> 172

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 172

Gly Ser Arg Glu Glu Glu Leu Lys Glu Ser Ala Glu Glu Leu Glu Arg
1 5 10 15
Ser Val Arg Glu Leu Lys Lys Glu Ala Asp Lys Tyr Lys Glu Glu Val
20 25 30
Asp Arg Leu His Tyr Arg Gly Lys Val Asp Lys Asp Trp Val Arg Val
35 40 45
Val Glu Lys Leu Ile Lys Leu Val Glu Glu His Leu Glu Leu Ile Arg
50 55 60

Glu His Leu Glu Leu Leu Lys Glu Glu Arg Arg
65 70 75

<210> 173

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 173

Gly Ser Asp Met Glu Tyr Glu Leu Lys Lys Ser Ala Glu Glu Leu Arg
1 5 10 15

Lys Ser Leu Glu Glu Leu Lys Arg Ile Leu Asp Glu Leu His Lys Ser
20 25 30

Leu Arg Glu Leu Arg Arg His Gly Asp Asp Glu Glu Tyr Val Gln Thr
35 40 45

Val Glu Glu Leu Arg Lys Glu Leu Glu Glu His Ala Lys Lys Leu Glu
50 55 60

Glu His Leu Lys Glu Leu Glu Arg Val Ala Thr
65 70 75

<210> 174

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 174

Pro Glu Tyr Glu Leu Lys Lys Ser Val Asp Asp Leu Lys Arg Asp Val
1 5 10 15

Asp Arg Leu Val Glu Glu Val Glu Glu Val Phe Glu Leu Ser Lys Glu
20 25 30

Arg Leu Arg Glu Asp Arg Lys His Leu Glu Leu Val Glu Glu Met Val
35 40 45

Arg Leu Ile Glu Lys His Leu Glu Leu Ile Lys Glu His Leu Lys Leu
50 55 60

Ala Asp Asp His Val Arg
65 70

<210> 175

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 175

Gly Ser Arg Glu Lys Asp Glu Ser Lys Glu Leu Asn Asp Glu Tyr Lys
1 5 10 15

Lys Leu Leu Glu Glu Tyr Glu Arg Leu Leu Arg Arg Ser Glu Glu Leu
20 25 30

Val Lys Arg Ala Lys Gly Pro Arg Asp Glu Lys Glu Leu Lys Arg Ile
35 40 45

Leu Glu Glu Asn Glu Asp Ile Leu Arg Arg Thr Lys Glu Ile Leu Glu
50 55 60

Arg Thr Lys Glu Ile Ser Glu Glu Gln Lys Tyr Arg Arg Arg
65 70 75

<210> 176

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 176

Gly Ser Asp Lys Asp Glu Arg Gln Glu Arg Leu Asn Glu Glu Ser Asp
1 5 10 15

Lys Ser Asn Glu Glu Ser Glu Arg Ser Asn Arg Glu Ser Glu Glu Leu
20 25 30

Asn Arg Arg Ala Arg Gly Pro Asn Asp Glu Lys Glu Leu Gln Glu Ile

35 40 45

Leu Asp Arg His Leu Glu Leu Leu Glu Arg Asn Gln Arg Leu Leu Asp
50 55 60

Glu Asn Lys Glu Ile Leu Arg Glu Ser Gln Tyr Leu Asn Asp
65 70 75

<210> 177

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 177

Gly Ser Glu Asn Lys Tyr Ile Leu Lys Glu Ile Leu Lys Leu Leu Arg
1 5 10 15

Glu Asn Leu Lys Leu Leu His Asp Ile Leu Arg Leu Leu Asp Glu Asn
20 25 30

Leu Glu Glu Leu Glu Lys His Gly Ala Lys Asp Leu Asp Asp Tyr Arg
35 40 45

Arg Lys Ile Glu Glu Ile Arg Lys Lys Val Glu Asp Tyr Arg Glu Lys
50 55 60

Ile Glu Glu Ile Glu Lys Lys Val Glu Arg Asp Arg
65 70 75

<210> 178

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 178

Gly Ser Glu Ser Glu Tyr Thr Gln Glu Glu Ile Leu Glu Leu Leu Lys
1 5 10 15

Glu Ser Ile Lys Leu Leu Arg Glu Ile Leu Arg Leu Leu Glu Glu Ser
20 25 30

Glu Glu Leu Trp Arg Arg Glu Asn Thr Lys Ser Glu Arg Ser Glu Glu
35 40 45

Ile Lys Glu Arg Ala Lys Glu Ala Ile Lys Arg Ser Glu Glu Ile Leu

50 55 60

Glu Arg Val Lys Arg Leu Ser Asp His Ser Arg
65 70 75

<210> 179

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 179

Gly Ser Asp Glu Glu Glu Ala Asn Tyr Val Ser Asp Lys Ala Val Lys

1 5 10 15

Ile Ala Glu Asp Val Gln Glu Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu Ser

20 25 30

Glu Val Val Arg Arg Gly Glu Val Asp Glu Asp Glu Tyr Asp Arg Val

35 40 45

Leu Arg Lys Leu Gln Glu Val Met Lys Glu Tyr Glu Glu Val Leu Lys

50 55 60

Glu Tyr Glu Glu Val Ser Arg Lys His Glu

65 70

<210> 180

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 180

Gly Ser Pro Glu Lys Tyr Leu Ile Lys Thr Gln Glu Glu Leu Leu Arg

1 5 10 15

Arg His Ala Glu Ile Leu Glu Asp Leu Ile Arg Lys Val Glu Arg Gln

20 25 30

Val Asp Leu Arg Arg Lys Val Asp Glu Arg Asp Glu Asp Leu Lys Arg

35 40 45

Glu Leu Glu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Glu Arg Leu Val Arg Glu Ser

50 55 60

Ser Arg Leu Val Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Glu Ile Lys Arg

65 70 75 80

<210> 181

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 181

Gly Ser Asp Glu Glu Tyr Glu Leu Glu Arg Ile Ser Arg Glu Ser Lys
1 5 10 15

Glu Leu Leu Glu Arg Tyr Lys Arg Leu Leu Arg Glu Tyr Gln Glu Leu
20 25 30

Leu Lys Glu Leu Arg His Val Lys Asp Leu Asp Arg Ala Val Lys Ile
35 40 45

Ile His Glu Leu Met Arg Val Ser Lys Glu Leu Val Glu Ile Ser His
50 55 60

Arg Leu Leu Glu Leu His Glu Arg Leu Val Arg Arg Arg Lys
65 70 75

<210> 182

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 182

Gly Ser Glu Lys Glu Tyr Ile Glu Lys Leu Ser Arg Lys Ile Glu Glu
1 5 10 15

Asp Ile Arg Arg Ser Glu Glu Arg Ala Lys Asp Ser Glu Arg Leu Val

20 25 30

Arg Arg Leu Glu Glu Leu Ala Lys Arg Lys Arg Leu Asp Leu Asp Asp
35 40 45

Val Leu Arg Val Ala Glu Glu Asn Leu Glu Ile Leu Glu Asp Asn Leu
50 55 60

Arg Ile Leu Glu Glu Ile Leu Lys Glu Gln Asp Lys Ser Asn Arg
65 70 75

<210> 183

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 183

Gly Ser Pro His Glu Glu Val Val Glu Leu His Glu Arg Val Met Glu
1 5 10 15

Ile Ser Glu Arg Ala Val Glu Leu Ile Gln Arg Ile Ile Asp Ile Ile
20 25 30

Arg Arg Ile Arg Glu Asp Asp Lys Asp Ile Glu Lys Leu Val Lys Thr
35 40 45

Ile Arg Asp Leu Val Arg Glu Tyr Glu Glu Leu His Arg Glu Leu Glu
50 55 60

Glu Ile Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Lys Ser Glu
65 70 75

<210> 184

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 184

Gly Ser Asp His Glu Asp Val Val Arg Leu His Glu Asp Leu Val Arg
1 5 10 15

Lys Gln Glu Asp Ala Arg Arg Val Leu Glu Glu Ile Val Arg Leu Ala
20 25 30

Glu Glu Ile Val Glu Val Ile Lys Lys Asp Glu Lys Asp Lys Asp Arg

35 40 45

Val Thr Arg Leu Val Glu Glu Ile Glu Lys Leu Val Glu Glu Tyr Lys
50 55 60

Lys Lys Val Asp Glu Met Arg Lys Ile Ser Asp Glu Ile Lys Tyr Arg
65 70 75 80

Ser Arg

<210> 185

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 185

Gly Ser Arg Ala Arg Glu Val Val Lys Arg Ala Lys Arg Ile Ile Glu

1 5 10 15

Glu Trp Gln Lys Ile Leu Glu Glu Trp Arg Arg Ile Leu Glu Glu Trp

20 25 30

Arg Arg Leu Leu Glu Asp Glu Arg Val Asp Asp Arg Asp Asn Glu Arg

35 40 45

Ile Ile Arg Glu Asn Glu Arg Val Ile Arg Glu Asn Glu Lys Ile Ile

50 55 60

Arg Asp Val Ile Arg Leu Leu Glu Glu Leu Leu Tyr Glu Arg Arg

65 70 75

<210> 186

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 186

Gly Ser Arg Glu Asp Glu Glu Leu Glu Glu Glu Ile Asp Arg Ile Arg

1 5 10 15

Gln Met Val Glu Glu Tyr Glu Glu Leu Val Lys Glu Tyr Glu Glu Leu

20 25 30

Thr Glu Lys Tyr Lys Gln Gly Lys Val Asp Lys Glu Glu Ser Lys Lys

35 40 45

Ile Ile Glu Lys Ser Glu Arg Leu Leu Asp Leu Ser Gln Asp Ala Val

50 55 60

Arg Lys Val Lys Glu Ile Ile Arg Arg Ile Leu Tyr Thr Asn Arg

65 70 75

<210> 187

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 187

Gly Ser Pro Lys Glu Glu Ile Val Lys Leu His Asp Glu Ser Ala Glu
1 5 10 15

Leu His Arg Arg Ser Val Glu Val Ala Asp Glu Ile Leu Lys Met His
20 25 30

Glu Arg Ser Lys Asp Val Asp Asp Glu Arg Glu Ser Arg Glu Leu Ser
35 40 45

Lys Glu Ile Glu Arg Leu Ile Arg Glu Val Glu Glu Val Ser Lys Arg
50 55 60

Ile Lys Arg Leu Ser Glu Glu Val Glu Tyr Leu Val Arg
65 70 75

<210> 188

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 188

Gly Ser Pro Leu Glu Glu Ile Leu Lys Ile Gln Arg Arg Ile Asn Lys
1 5 10 15

Ile Gln Asp Asp Ile Asn Lys Ile Leu His Glu Ile Leu Arg Met Gln
20 25 30

Glu Lys Leu Asn Arg Ser Ser Asp Lys Asp Glu Val Glu Glu Ser Leu
35 40 45

Arg Arg Ile Arg Glu Leu Ile Lys Arg Ile Lys Asp Leu Ser Lys Glu
50 55 60

Ile Glu Asp Leu Ser Arg Glu Val Lys Tyr Arg Thr Thr
65 70 75

<210> 189

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 189

Gly Ser Pro Glu Asp Glu His Val Tyr Val Val Arg Glu Ile Tyr Glu

1 5 10 15

Val Leu Arg Glu His Ala Glu Val Leu Glu Glu Asn Arg Glu Val Ile

20 25 30

Glu Arg Leu Leu Glu Ala Lys Lys Arg Gly Asp Lys Ser Glu Glu Leu

35 40 45

Val Lys Glu Leu Lys Lys Ser Ile Asp Lys Leu Lys Glu Ile Ser Arg

50 55 60

Lys Leu Glu Glu Ile Val Lys Glu Leu Glu Lys Val Ser Glu Lys Leu

65 70 75 80

Lys

<210> 190

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 190

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

1 5 10 15

Glu Ile Val Arg Ala Ser Arg Glu Leu Ile Arg Leu Ser Glu Glu Leu

20 25 30

Leu Glu Val Ala Arg Arg Asp Asp Lys Asp Glu Thr Val Leu Glu Thr

35 40 45

Leu Ile Arg Glu Tyr Lys Glu Leu Leu Asp Arg Tyr Arg Arg Leu Ile

50 55 60

Glu Glu Leu Thr Arg Leu Val Glu Glu Tyr Glu Glu Arg Ser Arg

65 70 75

<210> 191

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 191

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

Glu Asp Lys Val Arg Glu Ala Leu Glu Lys Ser Glu Glu Leu Leu Asp
50 55 60
Lys Ser Arg Lys Val Glu Tyr Lys Ser Glu
65 70

<210> 192

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 192

Gly Ser Asp Glu Glu Glu Leu Asn Arg Glu Leu Leu Glu Lys Ser Lys
1 5 10 15
Arg Leu Val Asp Ile Asn Arg Asp Ile Ile Arg Thr Ala Gln Glu Leu

20 25 30
Ile Glu Met Leu Lys Asp Ser Lys Asp Gly Arg Val Asp Glu Asp Thr
35 40 45
Lys Arg Glu Leu Arg Asp Lys Leu Arg Lys Leu Glu Glu Lys Leu Glu
50 55 60
Arg Val Arg Glu Glu Leu Arg Lys Tyr Glu Glu Leu Leu Arg Tyr Val
65 70 75 80

Gln Arg

<210> 193

<211> 77

<

212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 193

Gly Ser Asp Glu Lys Asp Arg Val Tyr Glu Ile Leu Lys Glu Val Gln
1 5 10 15

Arg Leu Val Lys Glu Tyr Arg Asp Ile Ser Lys Glu Ile Glu Asp Leu
20 25 30

Val Lys His Tyr Glu His Ile Thr Asp Asp Glu Ala Gln Glu Val Ser
35 40 45

Lys Glu Leu Ile Asp Lys Ser Leu Arg Ala Ser Glu Ile Val Arg Glu

50 55 60

Leu Ile Arg Leu Ile Lys Glu Leu Leu Asp Glu Leu Glu
65 70 75

<210> 194

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 194

Gly Ser Asp Glu Glu Asp Val Leu Tyr His Leu Arg Glu Leu Leu Glu
1 5 10 15

Glu Leu Lys Arg Val Ser Asp Asp Tyr Glu Arg Leu Val Arg Glu Ile
20 25 30

Lys Glu Thr Ser Glu Arg Lys Asp Arg Asp Thr Lys Glu Asn Lys Asp
35 40 45

Met Leu Asp Glu Leu Val Lys Ala His Arg Glu Gln Glu Lys Leu Leu
50 55 60

Glu Arg Leu Val Arg Leu Leu Glu Glu Leu Phe Glu Arg Lys Arg

65 70 75

<210> 195

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 195

Pro Arg Glu Gln Ala Ile Arg Ile Ser Glu Glu Ile Ile Arg Ile Ser

1 5 10 15

Lys Lys Ile Ile Glu Ile Leu Glu Arg Thr Arg Ser Ser Thr Ala Arg

20 25 30

Glu Ala Met Lys Trp Ala Lys Asp Ser Ile Arg Leu Ala Glu Glu Ser

35 40 45

Lys Tyr Leu Leu Asp Lys

50

<210> 196

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 196

Ile Glu Asp Asp Val Lys Lys Ile Gln Asp Ser Thr Lys Lys Ala Gln

1 5 10 15

Lys Glu Thr Ile Glu Ala Leu Glu Arg Ser Thr Ser Ser Thr Ala Arg

20 25 30

Lys Gln Met Glu Glu Gln Lys Glu Gln Ile Arg Leu Gln Lys Glu Ala

35 40 45

Met Tyr Leu Leu Lys Lys

50

<210> 197

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 197

Ser Arg Glu Glu Ile Ala Lys Leu Gln Glu Glu Val Ile Lys Leu Gln

1 5 10 15

Arg Arg Val Ile Glu Leu Gln Lys Glu Val Ile Glu Leu Gln Arg Arg

20 25 30

Ala Lys Glu Leu Thr Ser Ser Tyr Thr Lys Glu Ile Leu Glu Ile Gln

35 40 45

Arg Arg Ile Glu Glu Ile Gln Arg Glu Ile Glu Glu Ile Gln Lys Arg

50 55 60

Ile Glu Glu Ile Gln Glu Glu Ile Gln Arg Arg Thr

65 70 75

<210> 198

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 198

Ser Asp Glu Glu Ile Lys Arg Leu Ser Glu Glu Val Ile Gln Leu Ser

1 5 10 15

Arg Arg Val Ile Lys Met Ser Arg Glu Ala Ile Lys Leu Ser Arg Glu

20 25 30

Val Gln Lys Leu Thr Pro Ser Tyr Gln Lys Arg Ile Lys Glu Ile Ala

35 40 45

Asp Arg Ser Ile Glu Leu Ala Arg Glu Ser Ile Glu Ile Ala Lys Arg

50 55 60

Ser Glu Lys Ile Ala Glu Glu Ser Gln Arg Arg Thr

65 70 75

<210> 199

<211> 56

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 199

Pro Ala Lys Asp Glu Ala Leu Lys Met Ala Asn Glu Ser Leu Glu Leu
1 5 10 15

Ala Lys Lys Ser Ala Arg Leu Ile Gln Glu Ser Ser Ser Lys Glu Ile
20 25 30

Leu Glu Arg Ile Glu Lys Ile Gln Arg Arg Ile Ala Glu Leu Gln Asp
35 40 45

Arg Ile Ala Tyr Leu Ile Lys Lys
50 55

<210> 200

<211> 56

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 200

Pro Ala Lys Asp Glu Ala Leu Arg Met Ile Asp Glu Ser Arg Glu Leu
1 5 10 15

Ile Lys Lys Ser Asn Glu Leu Ile Gln Arg Ser Ser Ser Lys Glu Ile
20 25 30

Leu Glu Arg Ile Leu Glu Ile Gln Arg Lys Ile Ala Glu Leu Gln Lys
35 40 45

Arg Ile Gln Tyr Leu Leu Lys Ser
50 55

<210> 201

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 201

Thr Asp Glu Ala Arg Tyr Arg Ser Glu Arg Ile Val Lys Glu Ala Lys

1 5 10 15

Arg Leu Leu Asp Glu Ala Arg Arg Arg Ser Glu Lys Ile Val Arg Glu

20 25 30

Ala Lys Gln Arg Ser Asn Ser Glu Asp Ala Lys Arg Ile Met Glu Glu

35 40 45

Asn Leu Arg Glu Ser Glu Glu Ala Ala Arg Arg Leu Arg Glu Ile Ile

50 55 60

Arg Arg Asn Leu Glu Glu Ser Arg Glu Thr Gly

65 70 75

<210> 202

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 202

Thr Arg Glu Ala Leu Glu Tyr Gln Arg Lys Met Ala Glu Glu Ile Glu

1 5 10 15

Asp Leu Leu Arg Glu Ala Leu Arg Arg Gln Glu Glu Met Val Arg Glu

20 25 30

Ala Lys Gln Arg Ser Leu Ser Glu Glu Phe Lys Arg Ile Met Glu Arg

35 40 45

Ile Leu Glu Glu Gln Glu Arg Val Met Arg Leu Ala Lys Glu Ala Leu

50 55 60

Glu Arg Ile Leu Glu Glu Gln Lys Arg Thr Gly

65 70 75

<210> 203

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 203

Ser Glu Arg Thr Lys Arg Glu Ala Lys Arg Ser Gln Glu Glu Ile Leu

1 5 10 15

Arg Glu Ala Lys Glu Ala Met Arg Arg Ala Lys Glu Ser Gln Asp His

20 25 30

Arg Gln Asn Arg Asp Gly Ser Asn Ser Glu Asp Leu Glu Arg Leu Ser

35 40 45

Gln Glu Gln Lys Arg Glu Leu Glu Glu Val Glu Arg Arg Leu Lys Glu

50 55 60

Leu Ala Arg Glu Gln Lys Tyr Lys Leu Glu Asp Ser

65 70 75

<210> 204

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 204

Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ile Leu Lys Glu Ile Thr Glu Arg Glu Leu

1 5 10 15

Lys Leu Met Gln Asp Leu Met Glu Ile Leu Lys Lys Ile Thr Glu Asp

20 25 30

Glu Asn Asn Leu Asp Ser Asn Asn Ser Glu Asp Leu Lys Arg Ser Ile

35 40 45

Glu Lys Ala Arg Arg Ile Leu Asp Glu Ala Leu Arg Lys Leu Glu Glu

50 55 60

Ser Ala Arg Arg Ala Lys Tyr Ile Gln Glu Asp Asn

65 70 75

<210> 205

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 205

Thr Glu Asp Glu Ile Arg Glu Ser Leu Lys Trp Leu Asp Glu Val Leu

1 5 10 15

Gln Glu Leu Arg Glu Ile Ala Arg Glu Ser Asn Glu Val Leu Glu Arg

20 25 30

Asn Arg Gln Lys Ser Arg Ser Asp Lys Leu Arg Glu Asp Ile Glu Arg

35 40 45

Tyr Lys Lys Arg Met Glu Glu Ala Arg Lys Lys Leu Asp Asp Gln Leu

50 55 60

Asn Lys Tyr Lys Lys Arg Met Asp Glu Asn Arg Ser

65 70 75

<210> 206

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 206

Thr Glu Glu Glu Leu Lys Glu Ser Lys Lys Phe Ala Glu Asp Leu Ala

1 5 10 15

Arg Ser Ala Arg Arg Ala Leu Lys Glu Ser Lys Arg Val Leu Glu Glu

20 25 30

Ile Ser Gln Ala Ser Arg Ser Lys Lys Leu Glu Glu Ile Val Arg Arg

35 40 45

Tyr Lys Glu Gln Val Lys Arg Trp Gln Asp Glu Trp Asp Glu Arg Ala

50 55 60

Arg Glu Tyr Arg Lys Arg Met Lys Glu Asn Arg Ser

65 70 75

<210> 207

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 207

Thr Lys Thr Glu Glu Ile Glu Arg Leu Ala Arg Glu Ile Lys Lys Leu

1 5 10 15

Ser Glu Lys Val Glu Arg Leu Ala Gln Glu Ile Glu Glu Leu Ser Arg

20 25 30

Arg Val Lys Glu Glu Asn Ser Thr Asp Arg Glu Leu Lys Glu Ala Asn

35 40 45

Arg Glu Ile Glu Arg Ala Ile Arg Glu Ile Glu Lys Ala Asn Lys Arg

50 55 60

Met Glu Glu Ala Leu Arg Arg Met Lys Tyr Asn Gly

65 70 75

<210> 208

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 208

Thr Lys Thr Glu Glu His Glu Arg Leu Ala Arg Glu Ile Ser Lys Leu

1 5 10 15

Ala Asp Glu His Arg Lys Leu Ala Lys Ile Ile Glu Glu Leu Ala Arg

20 25 30

Arg Ile Lys Glu Glu Asn Leu Thr Asp Asp Glu Leu Arg Glu Ala Ile

35 40 45

Arg Lys Ile Glu Asp Ala Leu Arg Lys Asn Lys Glu Ala Leu Lys Ile

50 55 60

Met Lys Glu Ala Ala Glu Arg Asn Arg Tyr Asn Thr

65 70 75

<210> 209

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 209

Thr Lys Lys Glu Glu Ser Arg Glu Leu Ala Arg Glu Ser Glu Glu Leu

1 5 10 15

Ala Arg Glu Ser Glu Lys Leu Ala Arg Lys Ser Leu Glu Leu Ala Arg

20 25 30

Arg Ala Glu Ser Ser Gly Ser Glu Glu Glu Lys Arg Arg Ile Ile Asp

35 40 45

Glu Asn Arg Lys Ile Ile Glu Arg Asn Arg Glu Ile Ile Glu Arg Asn

50 55 60

Lys Glu Ile Ile Glu Tyr Asn Lys Glu Leu Ile Ser

65 70 75

<210> 210

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 210

Thr Lys Asp Glu Glu Ser Leu Glu Leu Asn Arg Glu Ser Glu Glu Leu

1 5 10 15

Asn Arg Lys Ser Glu Glu Leu Asn Arg Lys Ser Lys Glu Leu Asn Asp

20 25 30

Arg Ala Glu Ser Ser Asn Ser Glu Glu Glu Glu Lys Glu Ile Leu Arg

35 40 45

Glu His Lys Glu Ile Leu Arg Glu His Leu Glu Ile Leu Arg Arg His

50 55 60

Lys Glu Ile Leu Arg Arg His Lys Tyr Leu Thr Ser

65 70 75

<210> 211

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 211

Thr Arg Glu Glu Leu Leu Arg Glu Asn Ile Glu Leu Ala Lys Glu His

1 5 10 15

Ile Glu Ile Met Arg Glu Ile Leu Glu Leu Leu Gln Lys Met Glu Glu

20 25 30

Leu Leu Glu Arg Gln Ser Ser Glu Asp Ile Leu Glu Glu Leu Arg Lys
35 40 45
Ile Ile Glu Arg Ile Arg Glu Leu Leu Asp Arg Ser Arg Lys Ile His
50 55 60
Glu Arg Ser Glu Glu Ile Ala Tyr Lys Glu Glu
65 70 75

<210> 212
<211> 79
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 212

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

<210> 213
<211> 75
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 213

Asp Arg Gln Lys Leu Ile Glu Glu Asn Ile Lys Leu Leu Asp Lys His
1 5 10 15
Ile Lys Ile Leu Glu Glu Ile Leu Arg Leu Leu Lys Lys Asp Ile Asp

20 25 30

Leu Leu Lys Lys Ser Ser Ser Glu Glu Val Leu Glu Glu Leu Lys Lys

35 40 45

Ile His Arg Arg Ile Asp Lys Leu Leu Asp Glu Ser Lys Lys Ile His

50 55 60

Lys Arg Ser Ser Glu Ile Val Lys Lys Arg Ser

65 70 75

<210> 214

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 214

Asp Glu Gln Lys Leu Ile Glu Thr Ser Gln Arg Leu Gln Glu Lys Ser

1 5 10 15

Glu Arg Leu Leu Glu Lys Phe Glu Gln Ile Leu Arg Glu Ala Ser Asp

20 25 30

Leu Tyr Arg Lys Pro Asp Ser Glu Glu Leu Leu Arg Arg Val Glu Lys

35 40 45

Leu Leu Arg Glu Leu Glu Lys Leu Ile Arg Glu Asn Gln Asp Leu Ala

50 55 60

Arg Lys His Glu Lys Ile Leu Arg Asp Gln Ser

65 70 75

<210> 215

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 215

Asp Arg Gln Glu Leu Ile Arg Glu Asn Ile Glu Leu Leu Lys Lys His

1 5 10 15

Ile Lys Ile Val Lys Glu Ile Gln Lys Leu Ile Glu Thr Phe Ile Glu

20 25 30

Leu Leu Lys Lys Ser Ser Ser Glu Glu Ile Leu Arg Arg Leu Lys Lys

35 40 45

Ile Leu Lys Arg Ile Glu Lys Leu Tyr Arg Glu Ser Gln Glu Ile His

50 55 60

Lys Arg Ser Glu Glu Ile Ala Lys Lys Arg Gln

65 70 75

<210> 216

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 216

Asp Glu Glu Arg Leu Ile Asp Lys Ser Arg Glu Leu Gln Lys Glu Ser

1 5 10 15

Glu Glu Leu Leu Lys Glu Leu Leu Lys Ile Phe Lys Arg Ile Glu Glu

20 25 30

Leu Leu Glu Lys Pro Asp Ser Glu Glu Leu Ile Arg Glu Ile Lys Lys

35 40 45

Leu Leu Glu Thr Leu Ser Glu Ile His Lys Arg Asn Glu Lys Leu Ala

50 55 60

Arg Thr His Glu Glu Ile Leu Arg Gln Gln Ser

65 70 75

<210> 217

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 217

Ser Thr Arg Asp Val Gln Arg Glu Ile Ala Lys Ala Phe Lys Lys Met

1 5 10 15

Ala Asp Val Gln Lys Lys Leu Ala Glu Glu Ile Lys Arg His Val Lys

20 25 30

Asn Val Glu Lys Lys Asn Lys Asp Asn Asp Glu Tyr Arg Lys Ile Ala

35 40 45

Thr Glu Leu Leu Lys Lys Ala Thr Glu Ser Gln Lys Lys Leu Lys Glu

50 55 60

Leu Leu Asp Arg Ile Arg Lys Ser Asp Ser

65 70

<210> 218

<211> 74

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 218

Asp Lys Asp Asp Arg Ser Thr Ser Leu Leu Lys Arg Val Glu Lys Leu

1 5 10 15

Ile Asp Glu Ser Asp Arg Ile Ile Asp Lys Phe Thr Thr Leu Ile Glu

20 25 30

Leu Ser Arg Asn Gly Lys Ile Asp Asp Asp Gln Tyr Lys Lys Glu Leu

35 40 45

Lys Glu Ile Leu Glu Leu Leu Lys Lys Tyr Asp Lys His Val Lys Glu

50 55 60

Val Glu Glu Leu Leu Lys Arg Leu Asn Ser

65 70

<210> 219

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 219

Ser Lys Arg Lys Ala Leu Glu Val Ser Glu Arg Val Val Arg Ile Ser

1 5 10 15

Glu Lys Val Val Arg Val Leu Asp Glu Ser Ser Asp Leu Leu Lys Lys

20 25 30

Ser Tyr Asp Asp Ser Asp Lys Phe Ala Glu Leu Ile Asp Arg His Glu
35 40 45
Glu Lys Ile Lys Lys Trp Lys Lys Leu Ile Lys Glu Trp Leu Glu Ile
50 55 60
Ile Gln Arg His Lys Ser
65 70

<210> 220
<211> 68
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 220
Ser Ala Glu Glu Phe Val Lys Leu Ser Glu Glu Ala Val Lys Arg Ser
1 5 10 15

Lys Glu Ile Leu Asp Ile Val Arg Lys Gln Val Lys Leu Val Lys Ala
20 25 30
Gly Val Asp Lys His Glu Ile Thr Asp Ser Leu Arg Lys Ser Glu Lys
35 40 45
Leu Ile Glu Glu His Lys Glu Leu Ile Lys Thr His Arg Asp Leu Leu
50 55 60
Arg Arg Glu Asn
65

<210> 221
<211> 74
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223>
Synthetic peptide
<400> 221
Ser Ser Thr Glu Ile Leu Lys Arg Phe Lys Arg Ala Leu Arg Glu Ser
1 5 10 15
Glu Lys Ile Val Lys His Ser Arg Arg Val Leu Lys Ile Ile Arg Glu

20 25 30

Val Leu Lys Gln Lys Pro Thr Gln Ala Val His Asp Leu Val Arg Ile

35 40 45

Ile Glu Thr Gln Val Lys Ala Leu Glu Glu Gln Leu Lys Val Leu Lys

50 55 60

Arg Ile Val Glu Ala Leu Glu Arg Gln Ser

65 70

<210> 222

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 222

Asp Lys Gln Lys Glu Ile Lys Asp Ile Leu Glu Lys Thr Arg Arg Ile

1 5 10 15

Ala Glu Glu Ser Arg Lys Ile Ala Glu Lys Phe Asp Glu Ile Ile Lys

20 25 30

Arg Ser Thr Glu Gly Lys Ile Asp Glu Ser Leu Thr Lys Glu Leu Glu

35 40 45

Glu Leu Val Lys Glu Val Ile Lys Leu Ser Glu Asp Asp Ala Arg Thr

50 55 60

Ser Asp Asp Leu Val Arg Lys Glu Ser

65 70

<210> 223

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 223

Asp Glu Asp Glu Ser Ile Lys Leu Thr Arg Lys Ser Ile Glu Glu Thr

1 5 10 15

Arg Lys Ser Leu Lys Ile Ile Lys Glu Val Val Glu Leu Ile Arg Glu

20 25 30

Val Leu Lys His Ile Lys Asp Leu Asp Lys Glu Ile Phe Glu Arg Ile

35 40 45

Asp Lys Ile Leu Asp Lys Tyr Lys Lys Gln Val Asp Thr Tyr Asp Glu

50 55 60

Ile Leu Lys Glu Tyr Glu Lys Lys Gln Arg

65 70

<210> 224

<211> 70

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 224

Ser Glu Leu Asp Glu Gln Lys Glu Leu Ile Lys Lys Gln Glu Lys Leu

1 5 10 15

Ile Glu Glu Gln Gln Arg Leu Leu Ser Lys Ile Arg Arg Met Phe Lys

20 25 30

Glu Arg Val Lys Asp Gln Glu Leu Leu Arg Glu Ile Gln Lys Val Leu

35 40 45

Lys Arg Ser Gln Glu Ile Val Glu Thr Ser Lys Lys Ile Leu Asp Arg

50 55 60

Ser Asp Lys Thr Thr Glu

65 70

<210> 225

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 225

Asp Gln Lys Glu Ile Asn Thr Arg Ile Val Glu Lys Leu Glu Arg Ile

1 5 10 15

Phe Lys Lys Ser Lys Glu Ile Val Arg Gln Ser Glu Arg Val Ile Ser

20 25 30

Thr Ile Glu Lys Lys Thr Glu Asp Glu Arg Glu Leu Asp Leu Leu Arg

35 40 45

Arg His Val Lys Ile Val Arg Glu His Leu Lys Leu Leu Glu Glu Leu

50 55 60

Leu Lys Ile Ile Lys Glu Val Gln Lys Glu Ser Glu

65 70 75

<210> 226

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 226

Asp Thr Glu Glu Leu Val Lys Arg Leu Asn Glu Leu Leu Lys Glu Leu

1 5 10 15

Ser Lys Leu Val Lys Glu Phe Ile Lys Ile Leu Glu Thr Tyr Arg Lys

20 25 30

Asp Gln Thr Lys Asp Thr Ser Lys Ile Ser Glu Arg Val Asp Arg Ile

35 40 45

Leu Lys Thr Tyr Glu Asp Leu Leu Gln Lys Tyr Lys Glu Ile Leu Glu

50 55 60

Lys Ile Glu Lys Gln Leu Ser

65 70

<210> 227

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 227

Asp Tyr Ala Arg Leu Ile Asp Gln Ala Val Glu Val Thr Arg Lys Val

1 5 10 15

Val Glu Val Asn Val Thr Val Ala Arg Val Asn Asp Lys Phe Ala Lys

20 25 30

His Leu Gly Asp Glu Glu Leu Arg Arg Val Ser Glu His Leu Lys Glu

35 40 45

Val Ser Lys Asp Leu Gln Glu Val Ala Lys Lys Ser Lys Asp Ala Ala

50 55 60

Arg Gln Val Lys

65

<210> 228

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 228

Asp Val Ser Lys Val Ala Glu Glu Tyr Leu Gln Ile Ser Lys Thr Leu

1 5 10 15

Val Asp Ile Ser Arg Thr Leu Leu Glu Ile Ser Glu Arg Leu Val Arg

20 25 30

Leu Val Arg Thr Val Ala Asp Asp Arg Ser Glu Val Lys Lys Ala Ile

35 40 45

Glu Asp Ser Ile Glu Val Leu Lys Thr Ser Glu Glu Val Val Arg Gln

50 55 60

Ile Lys Arg Ala Ser Asp Lys Leu Val Lys Ala Ile Ser

65 70 75

<210> 229

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 229

Asp Ala Lys Glu Ile Gln Arg Arg Val Val Glu Ile Gln Thr Glu Val

1 5 10 15

Val Lys Leu Gln Lys Lys Ala Val Asp Ile Ile Arg Lys Ile Ile Glu

20 25 30

Ala Phe Asn Asn Ser Asn Ile Asp Gln Ser Leu Leu Glu Ala Ala Lys
35 40 45
Glu Ile Val Lys Glu Ile Asp Lys Leu Glu Lys Leu Thr Glu Ser Leu
50 55 60
Leu Glu Glu Ser Lys Lys Leu Leu Lys Arg Ser Ser
65 70 75

<210> 230
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 230
Ser Ala Glu Glu Val Val Lys Leu Ala Lys Ile Phe Leu Glu Leu Leu
1 5 10 15
Arg Glu Ser Ile Lys Leu Leu Lys Arg Ser Val Asp Leu Leu Arg Lys
20 25 30
Ser Ser Asp Pro Ser Leu Asp Lys Ser Glu Ala Glu Lys Val Ser Arg
35 40 45
Glu Ile Glu Lys Val Ser Asp Thr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Lys Ala
50 55 60

Leu Asp Val Val Lys Arg Ala Leu Lys Val Ala Ser
65 70 75

<210> 231
<211> 81
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 231
Asp Glu Lys Asp Ala Ala Arg Lys Ala Arg Lys Val Ser Glu Glu Ala
1 5 10 15
Lys Glu Ala Ser Lys Lys Ile Glu Lys Ala Leu Glu Glu Ser Lys Arg
20 25 30

Ile Leu Asn Thr Leu Lys Gln Lys Lys Asp Glu Gln Glu Val Lys Val

35 40 45

Ile Lys Glu His Glu Asp Val Leu Arg Gln Ile Glu Lys Ile Gln Lys

50 55 60

Gln Val Leu Glu Ile Gln Lys Glu Val Ala Lys Leu Leu Glu Ser Leu

65 70 75 80

Asp

<210> 232

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 232

Ser Ala Asp Asp Val Ala Arg Ala Ser Glu Lys Val Leu Arg Val Ala

1 5 10 15

Arg Glu Ser Ala Lys Ala Ala Asp Lys Ser Leu Glu Val Phe Lys Glu

20 25 30

Val Val Lys Arg Gly Asp Lys Glu Ala Phe Leu Gln Val Val Lys Ile

35 40 45

Asn Glu Glu Val Val Lys Ile Asn Ile Thr Val Ile Arg Ile Leu Ile

50 55 60

Glu Val Ser Lys Thr Ala Thr

65 70

<210> 233

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 233

Asp Glu Tyr Val Lys Glu Thr Leu Lys Gln Leu Arg Glu Ala Leu Ala

1 5 10 15

Ser Leu Arg Glu Ala Asp Lys Arg Ile Thr Glu Leu Val Lys Glu Ala
20 25 30
Arg Lys Lys Pro Leu Ser Glu Ala Ala Arg Lys Phe Ala Glu Ala Ile
35 40 45
Val Thr His Val Lys Val Val Val Glu His Val Glu Val Val Leu Arg

50 55 60
His Val Glu Val Leu Val Glu Ala Lys Lys Asn Gly Val Ile Asp Lys
65 70 75 80
Ser Ile Leu Asp Asn Ala Leu Arg Ile Ile Glu Asn Val Ile Arg Leu
85 90 95
Leu Ser Asn Val Ile Arg Val Val Asp Glu Val Leu Gln Asp Leu Asp
100 105 110

<210> 234
<211> 113
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 234
Asp Ala Ser Asp Val Ile Arg Arg Ile His Glu Leu Phe Glu Glu Val
1 5 10 15
His Arg Leu Ile Glu Ala Val His Arg Ala Ile Glu Asp Val Ala Lys
20 25 30
Ala Ala Gln Lys Lys Gly Leu Asp Glu Ser Ala Val Glu Ile Leu Ala
35 40 45
Glu Leu Ser Lys Glu Leu Ala Lys Leu Ser Arg Arg Leu Ala Glu Ile
50 55 60

Ser Arg Glu Ile Gln Lys Val Val Thr Asp Pro Asp Asp Lys Glu Ala
65 70 75 80
Val Glu Arg Leu Lys Glu Ile Ile Lys Glu Ile Lys Lys Gln Leu Asp
85 90 95
Glu Leu Arg Asp Arg Leu Arg Lys Leu Gln Asp Leu Leu Tyr Lys Leu
100 105 110

Lys

<210> 235

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 235

Ser Glu Asp Lys Ala His His Asp Ile Val Arg Val Leu Glu Glu Leu

1 5 10 15

Ile Lys Ile His Asp Glu Leu Met Lys Ile Ser Glu Glu Ile Leu Lys

20 25 30

Ala Thr Ser Asp Ser Thr Ala Thr Asp Glu Thr Lys Glu Glu Leu Lys

35 40 45

Arg Arg Ser Lys Glu Ala Gln Lys Lys Ser Asp Thr Leu Val Lys Ile

50 55 60

Val Lys Glu Leu Glu Lys Glu Ser Arg Lys Ala Gln Ser

65 70 75

<210> 236

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 236

Asp Asp Glu Glu Lys Tyr Arg Gln Ile Ile Arg Glu Ala Gln Glu Ile

1 5 10 15

Ser Lys Thr Ala Lys Arg Ile Leu Arg Asp Ala Gln Glu Ile Ser Lys

20 25 30

Arg Ile Arg His Gln Gly Val Asp Arg Ser Glu His Gln Arg Leu Val

35 40 45

Asp Leu Leu Arg Glu Leu Ile Lys Glu His His Lys Leu Leu Arg Arg

50 55 60

Gln Gln Glu Ala Asp Thr Arg Asn Asp

65 70

<210> 237

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 237

Asp Arg Lys Asp Lys Ala Arg Lys Ala Ser Glu Lys Leu Glu Glu Val

1 5 10 15

Ile Gln Arg Trp Lys Thr Val Ala Asp Lys Trp Lys Lys Met Val Asp

20 25 30

Leu Val Ser Asn Gly Lys Leu Ser Gln Glu Glu Val Ala Arg Val Thr

35 40 45

Glu Glu Leu Leu Lys Ile Gln Thr Glu Leu Ala Lys Leu Leu Glu Glu

50 55 60

His Ala Lys Val Leu Gln Glu Ser Ala Ser

65 70

<210> 238

<211> 77

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 238

Ser Asp Glu Glu Ser Ile Lys Thr Gln Ser Glu Leu Ile Lys Thr Ser

1 5 10 15

Glu Glu Leu Leu Lys Asp Val Lys Arg Ile Asp Glu Glu Leu Gln Lys

20 25 30

Leu Arg Asp Asp Pro Thr Leu Asp Glu Ser Glu Leu Lys Lys Arg Val

35 40 45

Lys Glu Trp Ser Asp Arg Val Arg Lys Ala Lys Glu Ile Ser Arg Lys

50 55 60

Ile Gln Glu Ile Val Lys Glu Ser Lys Lys Arg Ser Ser

65 70 75

<210> 239

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 239

Asp Lys Asp Glu Glu Leu Arg Lys Val Ile Glu Lys Tyr Arg Glu Met

1 5 10 15

Val Lys Glu Tyr Arg Lys Val Ile Arg Glu Tyr Glu Glu Val Ile Lys

20 25 30

Ser Ser Lys Thr Ile Asp Lys Ser Ser Leu Ile Ser Leu Ser Arg Lys

35 40 45

Met Val Glu Leu Ser Gln Arg Val Ile Asp Val Ser Asp Glu Val Ala

50 55 60

Lys Val Leu Ser Arg Lys Gln Ser

65 70

<210> 240

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 240

Thr Asp Glu Glu Arg Leu Lys Lys Gln Thr Lys Glu Leu Lys Glu Gln

1 5 10 15

Thr Lys Gln Leu Glu Lys Gln Lys Asp Leu Leu Glu Lys Ile Ser Asn

20 25 30

Gly Glu Ile Ser Lys Asp Glu Ile Gln Glu Ile Ile Lys Glu Ser Lys

35 40 45

Lys Ile Ala Lys Glu Ser Gln Lys Ala Leu Asp Ser Ser Arg Lys Ala

50 55 60

Leu Glu Glu Val Ser

65

<210

> 241

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 241

Asp Glu Lys Glu Val Ser Lys Glu Ile Ile Lys Val Leu Lys Asp Ile
1 5 10 15

Ala Lys Val Gln Gln Lys Val Ile Glu Val Ser Gln Arg Leu Ala Ser
20 25 30

Val Leu Arg Ala Asp Asp Asp Asn Val Val Lys Arg Ala Leu Glu Glu
35 40 45

Tyr Glu Lys Ile Leu Glu Glu Leu Arg Glu Leu Asn Lys Glu Ile Glu

50 55 60

Lys Leu Thr Asp Lys Tyr Arg Lys Val Thr Ser
65 70 75

<210> 242

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 242

Asp Ser Asp Glu Gln Thr Lys Glu Leu Glu Lys Leu Thr Glu Leu His
1 5 10 15

Lys Arg His Val Glu Lys Leu Lys Lys Gln Thr Lys Glu Ser Arg Glu
20 25 30

Val Asp Ser Asn Lys Leu Trp Lys Ser Lys Asp Val Lys Asp Lys Leu
35 40 45

Ser Glu Ser Glu Lys Glu Leu Gln Lys Leu Ser Asp Gln Asp Lys Lys
50 55 60

Ala Lys Asp Ala Leu Glu Ser Ser Arg Arg Lys Asn Asp

65 70 75

<210> 243

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 243

Asp Ala Glu Glu Gln Leu Lys Leu Leu Thr Lys Leu Leu Arg His Gln

1 5 10 15

Gln Arg Leu Leu Gln Leu Ile Lys Glu Ser Leu Lys Leu Ile Glu Lys

20 25 30

Ile Asp Gln Ser Ser Gln Glu Asn Gln Asp Glu Ile Arg Lys Trp Arg

35 40 45

Glu Val Thr Lys Lys Leu Arg Glu Leu Ile Lys Thr Ser Glu Lys Leu

50 55 60

Val Arg Glu Leu Glu Lys Ser Tyr Lys Lys Ser Ser

65 70 75

<210> 244

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 244

Ser Leu Arg Asp Val Val Arg Arg Tyr Gln Glu Leu Val Arg Arg Tyr

1 5 10 15

Asp Glu Leu Ile Lys Thr Leu Thr Glu Ile Leu Lys Lys Tyr Gln Lys

20 25 30

Lys Gly Ala Glu Asp Lys Asp Ala Ser Thr Glu Leu Val Lys Ala Val

35 40 45

Arg Thr Ser Leu Lys Leu Ser Lys Glu Leu Leu Lys Leu Asn Ser Glu

50 55 60

Leu Leu Lys Glu Asp Ser

65 70

<210> 245

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 245

Ser Lys Glu Glu Leu Lys Arg Lys Leu Asp Glu Leu Lys Lys Arg Ser
1 5 10 15

Asp Thr Leu Lys Glu Leu Ser Lys Lys Leu Lys Glu Ile Ser Glu Arg
20 25 30

Asn Pro Asp Asp Lys Ser Val His Arg Thr Ile Ile Arg Ile His Arg
35 40 45

Glu Phe Val Lys Asn His Lys Glu Ile Val Arg Val Ile Glu Glu Ile
50 55 60

Val Ser Asp Lys Ser
65

<210> 246

<211> 71

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 246

Ser Lys Gln Asp Glu His Asp Arg Leu Leu Lys Ile His Asp Lys Leu
1 5 10 15

Val Lys Gln His Asp Glu Leu Leu Lys Leu Leu Thr Lys Leu Ser Arg
20 25 30

Ala Gly Asp Ser Val Thr Lys Lys Lys Leu Glu Glu Ile Leu Arg Lys
35 40 45

Leu Gln Glu Val Ser Lys Gln Leu Glu Glu Ser Leu Lys Asp Ala Asp
50 55 60

Lys Val Ser Lys Asp Ile Asn
65 70

<210> 247

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 247

Thr Val Gln Ser Leu Leu Glu Gln His Val Lys Ile Val Lys Arg Ser
1 5 10 15

Ile Glu Ile Leu Glu Arg His Thr Gln Ile Leu Gln Asp Ile Ala Arg
20 25 30

Ser Gln Gly Val Ser Lys Glu Leu Glu Asp Val Glu Arg Gln Val Lys
35 40 45

Glu Tyr Arg Lys Glu Val Lys Lys Leu Glu Glu Asp Leu Arg Gln Leu
50 55 60

Ser Arg Asn Ser Lys
65

<210> 248

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 248

Ser Asp Ser Asp Arg Ile Glu Lys Leu Ile Arg Glu Ser Thr Glu Leu
1 5 10 15

Leu Lys Glu Gln Gln Lys Leu Ala Lys Arg Ser Arg Glu Leu Ala Glu
20 25 30

Thr Val Glu Ser Leu Pro Leu Thr Glu Glu Tyr Leu Lys Gln Gln Arg
35 40 45

Glu His Gln Lys Lys Ile Glu Lys Leu Leu Lys Asp Ser Glu Lys His
50 55 60

Leu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Val Lys Ser Glu Lys
65 70 75

<210> 249

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 249

Asp Ser Glu Lys Arg Ile Glu Asp Ile Leu Arg Thr Asp Leu Glu Leu

1 5 10 15

Ala Lys Arg Asp Ala Glu Leu Val Lys Glu His Ile Lys Leu Val Lys

20 25 30

Arg Ile Asp Leu Ser Glu Glu Leu Lys Lys Gln Val Glu Asp Val Glu

35 40 45

Lys Glu Ser Lys Lys Leu Glu Asp Ser Ser Glu Lys Leu Val Gln Lys

50 55 60

Val Arg Lys Arg Ser Ser

65 70

<210> 250

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 250

Asp Glu Glu Glu Arg Ala Lys Asp Leu Arg Lys Tyr Leu Glu Glu Gln

1 5 10 15

Thr Gln Tyr Tyr Arg Thr Val Thr Glu His Leu Arg Asn Leu Glu Lys

20 25 30

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

35 40 45

Gln Ile Leu Glu Arg Ser Gln Arg Ile Tyr Lys Glu Thr Thr Glu Ile

50 55 60

Tyr Asp Thr Ser Lys Lys Leu Ile Glu Glu Leu Asp Lys His His Arg

65 70 75 80

<210> 251

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 251

Pro Leu Glu Asp Ile Leu Lys Arg His Leu Asp Lys Val Arg Glu Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Ser Glu Glu Val Asn Lys Leu Ala Lys Glu Val Leu Asp
20 25 30

Ile Leu Lys Asp Lys Arg Val Asp Glu Lys Glu Leu Asp Lys Val Leu
35 40 45

Lys Glu Leu Glu Lys Val Val Glu Glu Tyr Glu Arg Ala Val Lys Glu
50 55 60

Ser Arg Asp Leu Leu Arg Glu Leu Arg Glu Thr Thr Arg
65 70 75

<210> 252

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 252

Asp Lys Glu Arg Leu Leu Glu Ile His Glu Arg Ile Gln Lys Leu Leu
1 5 10 15

Asp Arg Asn Leu Glu Ile Ile Glu Arg Leu Leu Arg Leu Leu Arg Glu
20 25 30

Ala Arg Asp Ile Lys Asp Asp Asp Lys Leu Asp Lys Val Ile Lys Arg
35 40 45

Leu Lys Glu Leu Ser Glu Glu Ser Lys Asp Ile Leu Asp Lys Ile Lys
50 55 60

Glu Leu Leu Lys Glu Ser Glu Lys Glu Leu Thr
65 70 75

<210> 253

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 253

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

Lys Leu Ile Glu Arg Leu Glu Arg Leu Ala Thr
65 70 75

<210> 254

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 254

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

35 40 45
Leu Arg Ile Val Lys Glu Leu Ile Arg Val Gln Glu Arg Leu Ile Lys
50 55 60
Leu Ser Glu Asp Ser Asn Glu Glu Ser Arg
65 70

<210> 255

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 255

Pro Thr Asp Glu Val Ile Glu Val Leu Lys Glu Leu Leu Arg Ile His
1 5 10 15

Arg Glu Asn Leu Arg Val Asn Glu Glu Ile Val Glu Val Asn Glu Arg
20 25 30

Ala Ser Arg Val Thr Asp Arg Glu Glu Leu Glu Arg Leu Leu Arg Arg
35 40 45

Ser Asn Glu Leu Ile Lys Arg Ser Arg Glu Leu Asn Glu Glu Ser Lys
50 55 60

Lys Leu Ile Glu Lys Leu Glu Arg Leu Ala Thr
65 70 75

<210> 256

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 256

Asp Asn Glu Glu Ile Ile Lys Glu Ala Arg Arg Val Val Glu Glu Tyr
1 5 10 15

Lys Lys Ala Val Asp Arg Leu Glu Glu Leu Val Arg Arg Ala Glu Asn
20 25 30

Ala Lys His Ala Ser Glu Lys Glu Leu Lys Asp Ile Val Arg Glu Ile
35 40 45

Leu Arg Ile Ser Lys Glu Leu Asn Lys Val Ser Glu Arg Leu Ile Glu

50 55 60

Leu Trp Glu Arg Ser Gln Glu Arg Ala Arg
65 70

<210> 257

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 257

Pro Lys Glu Asp Ile Asp Arg Val Ser Arg Glu Leu Val Arg Val His
1 5 10 15

Lys Glu Leu Leu Glu Val Leu Arg Lys Ser Thr Glu Ile Val Glu Ala
20 25 30

Val Ala Arg Asn Glu Lys Asp Glu Arg Thr Ile Glu Glu Val Leu Glu
35 40 45

Glu Gln Glu Arg Ala Val Arg Lys Leu Glu Glu Val Ser Lys Lys His
50 55 60

Lys Glu Ala Val Lys Arg Leu Lys
65 70

<210> 258

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 258

Glu Leu Glu Arg Leu Ser Glu Glu Ile Gln Lys Leu Ser Asp Arg Leu

1 5 10 15

Ile Glu Leu Ile Arg Arg His Ser Lys Val Leu Glu Glu Ile Val Arg
20 25 30

Leu Leu Lys His Lys Asp Asn Asp Glu Arg Glu Val Arg Arg Leu Leu
35 40 45

Lys Leu Leu Arg Asp Leu Thr Arg Arg Tyr Glu Glu Val Leu Arg Lys
50 55 60

Val Glu Glu Ile Val Lys Arg Gln Glu Asp Glu Ser Arg

65 70 75

<210> 259

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 259

Pro Glu Glu Asp Ile Leu Arg Leu Leu Arg Lys Leu Val Glu Val Asp
1 5 10 15

Lys Glu Leu Leu Glu Val Val Arg Glu Ser Thr Glu Val Val Arg Leu
20 25 30

Val Ala Arg Asn Glu Lys Asp Val Glu Thr Val Glu Arg Val Leu Arg
35 40 45

Lys Gln Glu Glu Val Val Arg Lys Tyr Glu Arg Val Ser Arg Glu Leu
50 55 60

Glu Glu Ala Val Arg Arg Leu Lys
65 70

<210> 260

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 260

Glu Leu Lys Asp Leu Val Glu Glu Ile Val Lys Leu Ser Lys Glu Asn
1 5 10 15

Leu Lys Leu Trp Glu Asp His Ser Arg Val Leu Glu Glu Ile Val Arg
20 25 30

Leu Leu Lys His Lys Asp Asn Asp Glu Arg Glu Val Arg Arg Leu Leu
35 40 45

Lys Leu Leu Glu Asp Leu Thr Arg Arg Ala Glu Glu Thr Ser Arg Arg
50 55 60

Ile Glu Glu Ile Val Lys Glu Ala Glu Asp Arg Ala Arg
65 70 75

<210> 261

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 261

Asp Glu Glu Arg Glu Leu Arg Glu Val Leu Arg Lys His His Arg Val

1 5 10 15

Val Arg Glu Trp Thr Lys Val Val Glu Glu Leu Lys Arg Val Val Glu

20 25 30

Leu Leu Lys Arg Gly Glu Thr Ser Glu Glu Asp Leu Leu Arg Val Leu

35 40 45

Lys Lys Leu Leu Glu Met Asp Lys Arg Ile Leu Glu Val Asn Arg Glu

50 55 60

Val Leu Arg Val Leu Glu Lys Arg Leu Thr

65 70

<210> 262

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 262

Ser Leu Glu Glu Ile Ile Glu Glu Leu Val Glu Leu Val Arg Arg Ser

1 5 10 15

Val Glu Ile Ala Lys Glu Ser Asp Glu Val Ala Arg Arg Ile Val Glu

20 25 30

Ser Glu Asp Lys Lys Lys Glu Leu Ile Asp Thr Leu Arg Asp Leu His

35 40 45

Arg Glu Trp Gln Glu Val Thr Lys Arg Ala Glu Glu Leu Val Arg Glu

50 55 60

Ala Glu Lys Glu Val Arg

65 70

<210> 263

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 263

Thr Ala Glu Glu Leu Leu Glu Val His Lys Lys Ser Asp Arg Val Thr
1 5 10 15

Lys Glu His Leu Arg Val Ser Glu Glu Ile Leu Lys Val Val Glu Val
20 25 30

Leu Thr Arg Gly Glu Val Ser Ser Glu Val Leu Lys Arg Val Leu Arg
35 40 45

Lys Leu Glu Glu Leu Thr Asp Lys Leu Arg Arg Val Thr Glu Glu Gln
50 55 60

Arg Arg Val Val Glu Lys Leu Asn
65 70

<210> 264

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 264

Asp Leu Glu Asp Leu Leu Arg Arg Leu Arg Arg Leu Val Asp Glu Gln
1 5 10 15

Arg Arg Leu Val Glu Glu Leu Glu Arg Val Ser Arg Arg Leu Glu Lys
20 25 30

Ala Val Arg Asp Asn Glu Asp Glu Arg Glu Leu Ala Arg Leu Ser Arg
35 40 45

Glu His Ser Asp Ile Gln Asp Lys His Asp Lys Leu Ala Arg Glu Ile
50 55 60

Leu Glu Val Leu Lys Arg Leu Leu Glu Arg Thr Glu
65 70 75

<210> 265

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 265

Pro Glu Asp Asp Val Val Arg Ile Ile Lys Glu Asp Leu Glu Ser Asn
1 5 10 15

Arg Glu Val Leu Arg Glu Gln Lys Glu Ile His Arg Ile Leu Glu Leu
20 25 30

Val Thr Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Ala Ile Asp Arg Val Leu Lys

35 40 45

Arg Gln Glu Asp Leu Leu Lys Lys Gln Lys Glu Ser Thr Asp Lys Ala
50 55 60

Arg Lys Val Val Glu Glu Arg Arg
65 70

<210> 266

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 266

Asp Glu Val Arg Leu Ile Thr Glu Trp Leu Lys Leu Ser Glu Glu Ser
1 5 10 15

Thr Arg Leu Leu Lys Glu Leu Val Glu Leu Thr Arg Leu Leu Arg Asn
20 25 30

Asn Val Pro Asn Val Glu Glu Ile Leu Arg Glu His Glu Arg Ile Ser
35 40 45

Arg Glu Leu Glu Arg Leu Ser Arg Arg Leu Lys Asp Leu Ala Asp Lys
50 55 60

Leu Glu Arg Thr Arg Arg
65 70

<210> 267

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 267

Asp Glu Asp Glu Val Val Lys Val His Glu Glu His Val Lys Ser His
1 5 10 15

Glu Glu Ile His Arg Ser His Glu Glu Val Val Arg Ala Ala Glu Glu
20 25 30

Asp Lys Arg Asp Ser Arg Glu Leu Arg Thr Leu Met Glu Glu His Arg
35 40 45

Lys Leu Leu Glu Glu Asn Glu Lys Ser Ile Glu Glu Val Lys Lys Ile
50 55 60

His Glu Arg Val Lys Arg
65 70

<210> 268

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 268

Lys Lys Glu Glu Leu Ile Asp Ile Ser Lys Glu Val Leu Asp Leu Asp
1 5 10 15

Asp Glu Ile Asn Lys Ile Ser Lys Glu Ile Leu Glu Leu Ile Lys Lys
20 25 30

Leu Leu Arg Leu Lys Glu Glu Gly Arg Glu Asp Lys Asp Lys Ala Arg
35 40 45

Glu Val Lys Arg Arg Ile Arg Glu Leu His Arg Arg Ile Gln Glu Leu
50 55 60

Asn Lys Arg Leu Arg Glu Leu His Lys Arg Val Gln Glu Thr Lys Arg
65 70 75 80

<210> 269

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 269

Pro Glu Glu Asp Ile Ala Arg Arg Val Glu Asp Leu Leu Arg Lys Ser
1 5 10 15

Glu Glu Leu Ile Lys Glu Ser Glu Lys Ile Leu Lys Glu Ser Lys Arg

20 25 30

Leu Leu Asp Arg Asn Asp Ser Asp Lys Arg Val Leu Glu Thr Asn Leu
35 40 45

Arg Leu Ile Asp Lys His Thr Lys Leu Leu Glu Arg Asn Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Glu Glu Leu Leu Lys Leu Ala Glu Asp Val Ala Lys
65 70 75

<210> 270

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 270

Arg Phe Lys Asp Leu Ser Arg Glu Tyr Ile Glu Val Val Lys Arg Leu
1 5 10 15

Leu Glu Leu Ser Arg Glu Ala Leu Glu Val Leu Arg Glu Ile Lys Asp

20 25 30

Thr Asp Lys Thr Asp Lys Lys Arg Ile Lys Glu Leu Ile Asp Arg Leu
35 40 45

Arg Lys Leu Ile Glu Glu Tyr Lys Arg Ile Ile Asp Arg Leu Arg Lys
50 55 60

Leu Ser Lys Asp Leu Glu Glu Glu His Arg
65 70

<210> 271

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 271

Asp Glu Glu Glu Leu Val Lys Ile Leu Lys Glu Leu Gln Arg Leu Ser
1 5 10 15

Glu Glu Ser Leu Glu Ile Asn Lys Arg Leu Val Glu Ile Leu Arg Leu
20 25 30

Leu Arg Arg Gly Glu Val Pro Lys Glu Glu Val Glu Lys Lys Leu Arg
35 40 45

Glu Ile Lys Lys Glu Gln Glu Lys Leu Asp Arg Glu His Glu Lys Ile
50 55 60

Lys Lys Arg Ile Glu Glu Ile Thr Lys
65 70

<210> 272

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 272

Ser Leu Lys Glu Lys Ile Leu Glu Ile Ile Glu Arg Asn Met Lys Leu
1 5 10 15

Val Glu Leu Ser Asn Arg Ser Val Glu Ile Val Ala Arg Ile Leu Lys
20 25 30

Gly Glu Lys Asp Asp Glu Glu Thr Leu Glu Arg Leu Leu Arg Glu Trp
35 40 45

Asp Lys Ile Thr Arg Asp Tyr Glu Glu Ile Ile Lys Glu Ser Arg Lys
50 55 60

Leu Val Lys Glu Leu Glu Glu Glu Ala Lys
65 70

<210> 273

<211> 74

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 273

Ser Lys Thr Glu Ile Leu Arg Lys Ala Leu Glu Ile His Lys Glu Gln
1 5 10 15

Ile Asp Ile Val Arg Lys Leu Ile Glu Leu Ser Glu Glu Val Leu Lys
20 25 30

Leu Val Glu Glu Ser Lys Glu Lys Asn Leu Glu Lys Leu Lys Arg Ile
35 40 45

Asp Glu Glu Thr Asp Arg Leu Leu Glu Arg Leu Asp Glu Leu His Lys

50 55 60

Arg Leu Thr Glu Leu Ala Glu Arg Leu Lys
65 70

<210> 274

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 274

Ser Asp Asp Glu Ala Arg Lys Gln Leu Glu Glu Met Lys Arg Arg Leu
1 5 10 15

Arg Glu Val Glu Lys Lys Ser Lys Arg Val Glu Glu Arg Val Arg Glu
20 25 30

Leu Glu Arg Leu Val Arg Glu Asn Arg Glu Asp Glu Asp Arg Val Leu
35 40 45

Lys Thr Leu Glu Asp Leu Leu Arg Glu Asn Glu Lys Leu Val Arg Thr
50 55 60

Ile Glu Arg His Val Arg Glu Gln Arg Glu Leu Ser Lys Glu Val Lys
65 70 75 80

<210> 275

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 275

Ser Glu Glu Glu Leu Glu Lys Lys Ala Asp Glu Leu Arg Lys Leu Ser

1 5 10 15

Glu Glu Trp Arg Lys Leu Gln Glu Glu Asp Lys Arg Leu Ser Glu Met

20 25 30

Val Glu Lys Gly Glu Leu Asp Leu Gln Glu Val Asp Glu His Ser Leu

35 40 45

Arg Val Leu Glu Arg Ala Thr Glu Val His Arg Thr Val Asp Lys Val

50 55 60

Ile Glu Glu Ile Leu Arg Thr Thr Asn

65 70

<210> 276

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 276

Ser Glu Lys Glu Arg His Arg Glu Ser Gln Glu Thr Gln Glu Glu Ile

1 5 10 15

Arg Arg Thr His Glu Glu Ile Ile Arg Lys Leu Glu Glu Ile Leu Arg

20 25 30

Arg Ala Lys Ala Gly Glu Leu Pro Glu Glu Thr Leu Asp Arg Leu Arg

35 40 45

Arg Ile Met Glu Arg Leu Lys Glu Leu Ser Glu Arg Leu Asp Asp Leu

50 55 60

Val Arg Lys Leu Arg Asp Asp His Arg Arg Glu Gln Lys

65 70 75

<210> 277

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 277

Ser Glu Lys Glu Ile Leu Glu Glu Leu Lys Arg Ile Leu Lys Arg Val
1 5 10 15

Lys Asp Ile Ser Asp Arg Leu Glu Glu Leu Asp Lys Arg Thr Glu Glu
20 25 30

Ile Ala Arg Arg Glu Pro Thr Lys Glu Leu Val Asp Glu Leu Val Lys
35 40 45

Ile His Arg Asp Trp Leu Arg Leu His Glu Glu Ile Leu Lys Leu Val
50 55 60

Asp Asp Ala Leu Lys Lys Val Glu Asp Ala Thr Lys
65 70 75

<210> 278

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 278

Asp Leu Arg Glu Leu Leu Glu Leu Gln Arg Glu Ala Ser Arg Leu His
1 5 10 15

Arg Glu Leu Val Lys Leu Leu Thr Glu Leu Val Lys Lys Leu Glu Leu
20 25 30

Ile Ala Lys Gly Glu Asp Ile Arg Glu Glu Asp Leu Lys Arg Ile Lys
35 40 45

Glu Arg Leu Glu Glu Ile Lys Lys Arg Ser Lys Arg Ile Lys Glu Glu
50 55 60

Ser Asp Glu Ile Asp Lys Lys Thr Lys
65 70

<210> 279

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 279

Ser Glu Arg Glu Leu Gln Arg Glu Leu Asn Lys Ile Val Arg Arg Ile
1 5 10 15

Leu Glu Ile His Arg Glu Val Ser Glu Leu His Gln Arg Ala Val Lys
20 25 30

Leu Ile Arg Glu Asn Asp Asn Ser Glu Glu Leu Glu Glu Ile Ser Arg
35 40 45

Arg Ile Glu Glu Leu Ser Lys Glu Leu Glu Lys Leu Val Arg Glu His

50 55 60

Asp Glu Ile Val Lys Thr Ile Glu
65 70

<210> 280

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 280

Ser Glu Arg Glu Lys Leu Asp Arg Asn Asp Glu Glu Leu Lys Glu Ile
1 5 10 15

Asn Lys Arg Val Glu Glu Ile Lys Glu Arg Ser Asp Arg Ile Thr Glu
20 25 30

Ala Ile Glu Lys Asn Glu Arg Ser Glu Glu Glu Ile Arg Arg Leu Ser
35 40 45

Arg Glu Gln Asn Glu Ala Leu Gln Arg Leu Leu Glu Leu His Lys Lys
50 55 60

Leu Val Lys Leu His Arg Glu Leu Leu Glu Asp Thr Arg
65 70 75

<210> 281

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 281

Asp Lys Glu Asp Val Ile Arg Val His Asp Glu Gln His Lys Leu Ile

1 5 10 15

Glu Glu Gln Leu Glu Leu Thr Arg Arg Ile Ala Glu Leu Val Arg Glu

20 25 30

Ile Ala Lys Asn Thr Ala Ser Glu Glu Glu Ile Lys Glu Met Leu Lys

35 40 45

Glu Ile Lys Arg Leu Asp Asp Arg Ser Arg Glu Ile Gln Asp Arg Leu

50 55 60

Gln Lys Leu Leu Glu Glu Ile Arg Arg Lys Thr Lys

65 70 75

<210> 282

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 282

Thr Glu Glu Glu Ile Val Glu Leu Asn Lys Asp Ile Gln Arg Lys Ser

1 5 10 15

Lys Glu His Ile Asp Leu Gln Asn Glu Leu Val Lys Lys Ile Glu Arg

20 25 30

Ala Ile Arg Glu Asn Asn Ile Thr Glu Glu Leu Leu Glu Glu Leu Glu

35 40 45

Arg Leu Leu Arg Glu Ser Glu Lys Ile Val Glu Glu Ile Arg Arg Ile

50 55 60

Thr Asp Lys Ile Arg Lys Asp Ala Lys

65 70

<210> 283

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 283

Ser Glu Lys Glu Ile Leu Glu Arg Leu Leu Arg Leu Ser Lys Glu Gln
1 5 10 15
Asn Glu Ile Ser Glu Glu Ile His Arg Leu Thr Glu Arg Leu Val Glu

20 25 30
Leu Lys Arg Arg Lys Asp Asp Asp Glu Arg Leu Lys Arg Ile Leu Asp
35 40 45
Arg Gln Lys Arg Leu Val Glu Arg Ala Arg Glu Ile Ser Lys Glu Tyr
50 55 60
Glu Asp Leu Leu Arg Lys Leu Glu
65 70

<210> 284

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 284

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

Arg Glu Lys Leu Lys
65

<210> 285

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 285

Ser Glu Glu Glu Ile Arg Asp Ile Val Glu Lys Leu Leu Arg Thr His
1 5 10 15

Glu Glu Val Leu Lys Glu Ile Lys Lys Leu Leu Asp Asp Ser Glu Arg
20 25 30

Val Arg Arg Arg Glu Leu Asp Lys Lys Asp Leu Asp Arg Ile Gln Lys
35 40 45

Glu Gln Arg Asp Ile Gln Glu Glu Asn Lys Glu Lys Ala Lys Arg Phe
50 55 60

Asp Glu Leu Val Lys Glu Leu Lys Lys Ala Ala Lys
65 70 75

<210> 286

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 286

Ser Glu Glu Glu His Arg Arg Thr Met Glu Lys Val Glu Lys Glu Val
1 5 10 15

Arg Asp Ile Lys Arg Arg Ser Glu Glu Val Lys Lys Lys Val Lys Ala
20 25 30

Asn Thr Leu Ser Glu Glu Asp Leu Val Arg Leu Leu Glu Arg Leu Val
35 40 45

Glu Asp His Lys Arg Leu Gln Asp Leu Ser Gln Glu Ile Ile Glu Arg
50 55 60

Asp Glu Lys Ala Thr Lys
65 70

<210> 287

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 287

Asp Glu Asp Glu Leu Ala Lys Glu Ile Glu Asp Val Gln Arg Arg Asn

1 5 10 15

Lys Glu Ser Gln Glu Glu His Asp Lys Ser Val Lys Lys Leu Glu Ala

20 25 30

Ala Glu Arg Gly Glu Ile Asp Glu Asp Ser Leu Leu Arg Val Leu Glu

35 40 45

Glu Asp Ile Lys Val Leu Glu Lys Asp Ile Glu Val Leu Glu Arg Ser

50 55 60

Ile Glu Val Ile Glu Lys Ala Glu

65 70

<210> 288

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 288

Ser Glu Lys Glu Leu Ile Arg Arg Leu Leu Glu Gln Gln Arg Gln His

1 5 10 15

Leu Arg Leu Ser Glu Arg Leu Ile Glu Leu Ser Arg Arg Leu Val Glu

20 25 30

Val Val Arg Lys Gly Lys Asp Asn Arg Asp Leu Leu Arg Glu Leu Lys

35 40 45

Lys Leu Ser Glu Glu His Lys Lys His Ser Lys Asp Asp His Glu Lys

50 55 60

Val Arg Glu Ile Arg Glu Arg Glu Lys

65 70

<210> 289

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 289

Asp Arg Lys Asp Leu Leu Lys Arg Asn Ile Lys Leu Leu Asp Arg His
1 5 10 15
Leu Lys Ile Leu Asp Thr Ile Leu Lys Leu Leu Glu Lys Leu Ser Glu
20 25 30

Leu Leu Lys Lys Ser Ser Ser Glu Glu Val Val Lys Glu Tyr Lys Lys
35 40 45
Ile Leu Asp Glu Ile Arg Lys Leu Leu Glu Glu Ser Lys Glu Ile His
50 55 60
Lys Glu Ser Lys Glu Ile Leu Glu Arg Glu Ser
65 70 75

<210> 290
<211> 75
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 290
Asp Glu Glu Lys Leu Ile Glu Arg Ser Lys Arg Leu Gln Glu Glu Ser

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

<210> 291
<211> 234
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 291

Pro Lys Glu Glu Ala Arg Glu Leu Ile Arg Lys Gln Lys Glu Leu Ile
1 5 10 15
Lys Glu Gln Lys Lys Leu Ile Lys Glu Ala Lys Gln Lys Ser Asp Ser
20 25 30
Arg Asp Ala Glu Arg Ile Trp Lys Arg Ser Arg Glu Ile Asn Arg Glu
35 40 45
Ser Lys Lys Ile Asn Lys Arg Ile Lys Glu Leu Ile Lys Ser Gly Ser

50 55 60
Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Thr Lys Glu Asp Ile Leu
65 70 75 80
Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ala Gln Glu Ile His Arg Arg
85 90 95
Gln Gln Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu Arg Ile Ile Arg Lys Pro Gly
100 105 110
Ser Ser Glu Glu Ala Met Lys Arg Met Leu Lys Leu Leu Glu Glu Ser

115 120 125
Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln
130 135 140
Leu Leu Tyr Glu Gln Arg Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser
145 150 155 160
Gly Ser Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu
165 170 175
Asn Leu Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys Gln Leu

180 185 190
Arg Asp Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Val
195 200 205
Ile Asp Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile Val Lys Thr Val Ile Lys
210 215 220
Ile Phe Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu
225 230
<210> 292
<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 292

Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu Gln
1 5 10 15

Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu Glu Glu
20 25 30

Ile Val Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu Ala Lys
35 40 45

Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys
65 70 75

<210> 293

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 293

Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Asn Leu Tyr
1 5 10 15

Phe Gln Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu
20 25 30

Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys

35 40 45

Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val
50 55 60

Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu
65 70 75 80

Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu
85 90

<210> 294

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 294

Pro Lys Glu Glu Ala Arg Glu Leu Ile Arg Lys Gln Lys Glu Leu Ile
1 5 10 15

Lys Glu Gln Lys Lys Leu Ile Lys Glu Ala Lys Gln Lys Ser Asp Ser
20 25 30

Arg Asp Ala Glu Arg Ile Trp Lys Arg Ser Arg Glu Ile Asn Arg Glu
35 40 45

Ser Lys Lys Ile Asn Lys Arg Ile Lys Glu Leu Ile Lys Ser Gly Ser
50 55 60

Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Thr Lys Glu Asp Ile Leu
65 70 75 80

Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ala Gln Glu Ile His Arg Arg
85 90 95

Gln Gln Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu Arg Ile Ile Arg Lys Pro Gly
100 105 110

Ser Ser Glu Glu Ala Met Lys Arg Met Leu Lys Leu Leu Glu Glu Ser
115 120 125

Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln
130 135 140

Leu Leu Tyr Glu Gln Arg
145 150

<210> 295

<211> 96

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 295

Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Glu Asn Leu Tyr
1 5 10 15
Phe Gln Gly Ser Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala
20 25 30

His Arg Glu Gln Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg
35 40 45
Arg Leu Glu Glu Ile Val Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys
50 55 60
Lys Glu Ala Lys Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg
65 70 75 80
Ser Leu Glu Leu Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys
85 90 95

<210> 296
<211> 156
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 296
Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu Glu Ser
1 5 10 15
Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile Lys Lys
20 25 30
Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile Lys Glu
35 40 45
Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg Ile Ala
50 55 60
Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Gly Pro Gly Ser Gly
65 70 75 80
Ser Glu Gly Ser Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe
85 90 95
Leu Glu Asn Leu Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys
100 105 110

Gln Leu Arg Asp Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys

115 120 125

Asp Val Ile Asp Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile Val Lys Thr Val

130 135 140

Ile Lys Ile Phe Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu

145 150 155

<210> 297

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 297

Thr Arg Glu Glu Leu Leu Arg Glu Asn Ile Glu Leu Ala Lys Glu His

1 5 10 15

Ile Glu Ile Met Arg Glu Ile Leu Glu Leu Leu Gln Lys Met Glu Glu

20 25 30

Leu Leu Glu Arg Gln Ser Ser Glu Asp Ile Leu Glu Glu Leu Arg Lys

35 40 45

Ile Ile Glu Arg Ile Arg Glu Leu Leu Asp Arg Ser Arg Lys Ile His

50 55 60

Glu Arg Ser Glu Glu Ile Ala Tyr Lys Glu Glu

65 70 75

<210> 298

<211> 93

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 298

Gly Ser His His His His His His Gly Ser Gly Ser Glu Asn Leu Tyr

1 5 10 15

Phe Gln Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu

20 25 30

Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys
35 40 45
Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val

50 55 60
Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu
65 70 75 80
Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu
85 90

<210> 299
<211> 161
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 299
Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu Gln
1 5 10 15

Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu Glu Glu
20 25 30
Ile Val Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu Ala Lys
35 40 45
Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu Glu Leu
50 55 60
Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys Gly Ser Glu Gly
65 70 75 80

Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu
85 90 95
Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp
100 105 110
Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp
115 120 125
Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys

130 135 140

Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val
145 150 155 160
Glu

<210> 300
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 300
Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ala
1 5 10 15
Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu Arg
20 25 30

Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu Ala Met Lys Arg Met Leu
35 40 45
Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu
50 55 60
Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr Glu Gln Arg
65 70 75
<210> 301
<211> 92
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 301
Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Asn Leu Tyr

1 5 10 15
Phe Gln Gly Ser Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe
20 25 30
Leu Glu Asn Leu Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys

35 40 45

Gln Leu Arg Asp Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys

50 55 60

Asp Val Ile Asp Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile Val Lys Thr Val

65 70 75 80

Ile Lys Ile Phe Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu

85 90

<210> 302

<211> 149

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 302

Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu Glu Ser

1 5 10 15

Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile Lys Lys

20 25 30

Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile Lys Glu

35 40 45

Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg Ile Ala

50 55 60

Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Gly Ser Glu Gly Ser

65 70 75 80

Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Pro Lys Glu Glu Ala Arg Glu Leu Ile

85 90 95

Arg Lys Gln Lys Glu Leu Ile Lys Glu Gln Lys Lys Leu Ile Lys Glu

100 105 110

Ala Lys Gln Lys Ser Asp Ser Arg Asp Ala Glu Arg Ile Trp Lys Arg

115 120 125

Ser Arg Glu Ile Asn Arg Glu Ser Lys Lys Ile Asn Lys Arg Ile Lys

130 135 140

Glu Leu Ile Lys Ser

145

<210> 303

<211> 147

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic peptide

<400> 303

Pro Lys Lys Glu Ala Glu Glu Leu Ala Glu Glu Ser Glu Glu Leu His
1 5 10 15

Asp Arg Ser Glu Lys Leu His Glu Arg Ala Glu Gln Ser Ser Asn Ser
20 25 30

Glu Glu Ala Arg Lys Ile Leu Glu Asp Ile Glu Arg Ile Ser Glu Arg
35 40 45

Ile Glu Glu Ile Ser Asp Arg Ile Glu Arg Leu Leu Arg Ser Gly Ser
50 55 60

Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp
65 70 75 80

Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile
85 90 95

Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg
100 105 110

Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His
115 120 125

Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys
130 135 140

Lys Val Glu

145

<210> 304

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 304

Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Gln Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ala
1 5 10 15
Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Glu Glu Leu Glu Arg
20 25 30

Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu Ala Met Lys Arg Met Leu
35 40 45
Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu
50 55 60
Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr Glu Gln Arg Gly Ser Glu Gly
65 70 75 80
Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Pro Lys Glu Glu Ala Arg Glu Leu
85 90 95

Ile Arg Lys Gln Lys Glu Leu Ile Lys Glu Gln Lys Lys Leu Ile Lys
100 105 110
Glu Ala Lys Gln Lys Ser Asp Ser Arg Asp Ala Glu Arg Ile Trp Lys
115 120 125
Arg Ser Arg Glu Ile Asn Arg Glu Ser Lys Lys Ile Asn Lys Arg Ile
130 135 140
Lys Glu Leu Ile Lys Ser
145 150

<210> 305

<211> 144

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 305

Pro Lys Lys Glu Ala Glu Glu Leu Ala Glu Glu Ser Glu Glu Leu His
1 5 10 15
Asp Arg Ser Glu Lys Leu His Glu Arg Ala Glu Gln Ser Ser Asn Ser
20 25 30
Glu Glu Ala Arg Lys Ile Leu Glu Asp Ile Glu Arg Ile Ser Glu Arg

35 40 45

Ile Glu Glu Ile Ser Asp Arg Ile Glu Arg Leu Leu Arg Ser Gly Ser

50 55 60

Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys

65 70 75 80

Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp

85 90 95

Lys His Ile Lys Gln Leu Arg Asp Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp

100 105 110

Glu Arg Val Lys Asp Val Ile Asp Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile

115 120 125

Val Lys Thr Val Ile Lys Ile Phe Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu

130 135 140

<210> 306

<211> 152

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 306

Gly Ser Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu

1 5 10 15

Glu Ser Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile

20 25 30

Lys Lys Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile

35 40 45

Lys Glu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg

50 55 60

Ile Ala Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Ala Ala Asp

65 70 75 80

Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln

85 90 95

Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu

100 105 110

Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu

115 120 125

Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala

130 135 140

Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu

145 150

<210> 307

<211> 156

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 307

Gly Ser Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu

1 5 10 15

Glu Ser Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile

20 25 30

Lys Lys Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile

35 40 45

Lys Glu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg

50 55 60

Ile Ala Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Gly Gly Ser

65 70 75 80

Gly Ser Pro Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu

85 90 95

Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu

100 105 110

Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu

115 120 125

Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu

130 135 140

Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu

145 150 155

<210> 308

<211> 162

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 308

Gly Ser Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu

1 5 10 15

Glu Ser Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile

20 25 30

Lys Lys Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile

35 40 45

Lys Glu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg

50 55 60

Ile Ala Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Gly Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile

100 105 110

Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys

115 120 125

Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu

130 135 140

Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys

145 150 155 160

Val Glu

<210> 309

<211> 174

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 309

Gly Ser Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu
1 5 10 15

Glu Ser Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile
20 25 30

Lys Lys Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile
35 40 45

Lys Glu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg
50 55 60

Ile Ala Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Gly Gly Ser
65 70 75 80

Gly Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Pro Gly
85 90 95

Gly Ser Gly Ser Pro Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr
100 105 110

Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn
115 120 125

Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val
130 135 140

Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys
145 150 155 160

Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu
165 170

<210> 310

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 310

Pro Glu Asp Asp Val Val Arg Ile Ile Lys Glu Asp Leu Glu Ser Asn
1 5 10 15

Arg Glu Val Leu Arg Glu Gln Lys Glu Ile His Arg Ile Leu Glu Leu
20 25 30

Val Thr Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Ala Ile Asp Arg Val Leu Lys
35 40 45

Arg Gln Glu Asp Leu Leu Lys Lys Gln Lys Glu Ser Thr Asp Lys Ala
50 55 60

Arg Lys Val Val Glu Glu Arg Arg Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu
65 70 75 80

Gly Ser Asp Leu Glu Asp Leu Leu Arg Arg Leu Arg Arg Leu Val Asp
85 90 95

Glu Gln Arg Arg Leu Val Glu Glu Leu Glu Arg Val Ser Arg Arg Leu
100 105 110

Glu Lys Ala Val Arg Asp Asn Glu Asp Glu Arg Glu Leu Ala Arg Leu
115 120 125

Ser Arg Glu His Ser Asp Ile Gln Asp Lys His Asp Lys Leu Ala Arg
130 135 140

Glu Ile Leu Glu Val Leu Lys Arg Leu Leu Glu Arg Thr Glu
145 150 155

<210> 311

<211> 163

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 311

Gly Ser Asp Ala Tyr Asp Leu Asp Arg Ile Val Lys Glu His Arg Arg

1 5 10 15

Leu Val Glu Glu Gln Arg Glu Leu Val Glu Glu Leu Glu Lys Leu Val
20 25 30

Arg Arg Gln Glu Asp His Arg Val Asp Lys Lys Glu Ser His Glu Ile

35 40 45

Leu Glu Arg Leu Glu Arg Ile Ile Arg Arg Ser Thr Arg Ile Leu Thr

50 55 60

Glu Leu Glu Lys Leu Thr Asp Glu Phe Glu Arg Arg Thr Arg Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile

100 105 110

Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg

115 120 125

Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His

130 135 140

Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys

145 150 155 160

Lys Val Glu

<210> 312

<211> 165

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 312

Gly Ser Asp Glu Asp Asp Glu Leu Glu Arg Leu Leu Arg Glu Tyr His

1 5 10 15

Arg Val Leu Arg Glu Tyr Glu Lys Leu Leu Glu Glu Leu Arg Arg Leu

20 25 30

Tyr Glu Glu Tyr Lys Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Glu Ser Asp Arg

35 40 45

Ile Leu Arg Glu Ile Lys Glu Ile Leu Asp Lys Ser Glu Arg Leu Trp

50 55 60

Asp Leu Ser Glu Glu Val Trp Arg Thr Leu Leu Tyr Gln Ala Glu Gly

65 70 75 80

Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Asp Glu Lys Asp Tyr His Arg

85 90 95

Arg Leu Ile Glu His Leu Glu Asp Leu Val Arg Arg His Glu Glu Leu

100 105 110

Ile Lys Arg Gln Lys Lys Val Val Glu Glu Leu Glu Arg Arg Gly Leu

115 120 125

Asp Glu Arg Leu Arg Arg Val Val Asp Arg Phe Arg Arg Ser Ser Glu

130 135 140

Arg Trp Glu Glu Val Ile Glu Arg Phe Arg Gln Val Val Asp Lys Leu

145 150 155 160

Arg Lys Ser Val Glu

165

<210> 313

<211> 168

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 313

Gly Ser Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu

1 5 10 15

Glu Ser Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile

20 25 30

Lys Lys Leu Leu Lys Lys Ala Arg Gly Ala Asp Glu Lys Val Leu Asp

35 40 45

Glu Leu Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ile Arg Glu Leu Leu Asp Arg Ser

50 55 60

Arg Lys Ile His Glu Arg Ser Glu Glu Ile Ala Tyr Lys Glu Glu Gly

65 70 75 80

Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Asp Glu Ser Asp Arg

85 90 95

Ile Arg Lys Ile Val Glu Glu Ser Asp Glu Ile Val Lys Glu Ser Arg

100 105 110

Lys Leu Ala Glu Arg Ala Arg Glu Leu Ile Lys Glu Ser Glu Asp Lys

115 120 125

Arg Val Ser Glu Glu Arg Asn Glu Arg Leu Leu Glu Glu Leu Leu Arg

130 135 140

Ile Leu Asp Glu Asn Ala Glu Leu Leu Lys Arg Asn Leu Glu Leu Leu

145 150 155 160

Lys Glu Val Leu Tyr Arg Thr Arg

165

<210> 314

<211> 164

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 314

Gly Ser Asp Glu Asp Asp Glu Leu Glu Arg Leu Leu Arg Glu Tyr His

1 5 10 15

Arg Val Leu Arg Glu Tyr Glu Lys Leu Leu Glu Glu Leu Arg Arg Leu

20 25 30

Tyr Glu Glu Tyr Lys Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Glu Ser Asp Arg

35 40 45

Ile Leu Arg Glu Ile Lys Glu Ile Leu Asp Lys Ser Glu Arg Leu Trp

50 55 60

Asp Leu Ser Glu Glu Val Trp Arg Thr Leu Leu Tyr Gln Ala Glu Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys

100 105 110

Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu

115 120 125

Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg

130 135 140

His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala

145 150 155 160

Lys Lys Val Glu

<210> 315

<211> 177

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 315

Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu

1 5 10 15

Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys Gln Leu Arg Asp

20 25 30

Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Val Ile Asp

35 40 45

Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile Val Lys Thr Val Ile Lys Ile Phe

50 55 60

Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu

65 70 75 80

Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly

85 90 95

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

100 105 110

Glu Leu Leu Arg Ile His Arg Glu Asn Leu Arg Val Asn Glu Glu Ile

115 120 125

Val Glu Val Asn Glu Arg Ala Ser Arg Val Thr Asp Arg Glu Glu Leu

130 135 140

Glu Arg Leu Leu Arg Arg Ser Asn Glu Leu Ile Lys Arg Ser Arg Glu

145 150 155 160

Leu Asn Glu Glu Ser Lys Lys Leu Ile Glu Lys Leu Glu Arg Leu Ala

165 170 175

Thr

<210> 316

<211> 155

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 316

Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu

1 5 10 15

Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys

20 25 30

Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val

35 40 45

Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile

50 55 60

Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

Glu Gly Ser Thr Ala Glu Glu Leu Leu Glu Val His Lys Lys Ser Asp

85 90 95

Arg Val Thr Lys Glu His Leu Arg Val Ser Glu Glu Ile Leu Lys Val

100 105 110

Val Glu Val Leu Thr Arg Gly Glu Val Ser Ser Glu Val Leu Lys Arg

115 120 125

Val Leu Arg Lys Leu Glu Glu Leu Thr Asp Lys Leu Arg Arg Val Thr

130 135 140

Glu Glu Gln Arg Arg Val Val Glu Lys Leu Asn

145 150 155

<210> 317

<211> 156

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 317

Asp Asn Glu Glu Ile Ile Lys Glu Ala Arg Arg Val Val Glu Glu Tyr
1 5 10 15

Lys Lys Ala Val Asp Arg Leu Glu Glu Leu Val Arg Arg Ala Glu Asn
20 25 30

Ala Lys His Ala Ser Glu Lys Glu Leu Lys Asp Ile Val Arg Glu Ile
35 40 45

Leu Arg Ile Ser Lys Glu Leu Asn Lys Val Ser Glu Arg Leu Ile Glu
50 55 60

Leu Trp Glu Arg Ser Gln Glu Arg Ala Arg Gly Ser Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80

Ser Glu Gly Ser Thr Ala Glu Glu Leu Leu Glu Val His Lys Lys Ser
85 90 95

Asp Arg Val Thr Lys Glu His Leu Arg Val Ser Glu Glu Ile Leu Lys
100 105 110

Val Val Glu Val Leu Thr Arg Gly Glu Val Ser Ser Glu Val Leu Lys
115 120 125

Arg Val Leu Arg Lys Leu Glu Glu Leu Thr Asp Lys Leu Arg Arg Val
130 135 140

Thr Glu Glu Gln Arg Arg Val Val Glu Lys Leu Asn
145 150 155

<210> 318

<211> 280

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 318

Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu

1 5 10 15

Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys

20 25 30

Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val

35 40 45

Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile

50 55 60

Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu

85 90 95

Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Pro Thr Asp Glu Val Ile Glu Val Leu

100 105 110

Lys Glu Leu Leu Arg Ile His Arg Glu Asn Leu Arg Val Asn Glu Glu

115 120 125

Ile Val Glu Val Asn Glu Arg Ala Ser Arg Val Thr Asp Arg Glu Glu

130 135 140

Leu Glu Arg Leu Leu Arg Arg Ser Asn Glu Leu Ile Lys Arg Ser Arg

145 150 155 160

Glu Leu Asn Glu Glu Ser Lys Lys Leu Ile Glu Lys Leu Glu Arg Leu

165 170 175

Ala Thr Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly

180 185 190

Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser

195 200 205

Thr Ala Glu Glu Leu Leu Glu Val His Lys Lys Ser Asp Arg Val Thr

210 215 220

Lys Glu His Leu Arg Val Ser Glu Glu Ile Leu Lys Val Val Glu Val

225 230 235 240

Leu Thr Arg Gly Glu Val Ser Ser Glu Val Leu Lys Arg Val Leu Arg

245 250 255

Lys Leu Glu Glu Leu Thr Asp Lys Leu Arg Arg Val Thr Glu Glu Gln
260 265 270

Arg Arg Val Val Glu Lys Leu Asn
275 280

<210> 319

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 319

Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu
1 5 10 15

Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys Gln Leu Arg Asp
20 25 30

Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Val Ile Asp
35 40 45

Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile Val Lys Thr Val Ile Lys Ile Phe
50 55 60

Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu
65 70 75 80

Gly Ser Pro Glu Asp Asp Val Val Arg Ile Ile Lys Glu Asp Leu Glu
85 90 95

Ser Asn Arg Glu Val Leu Arg Glu Gln Lys Glu Ile His Arg Ile Leu
100 105 110

Glu Leu Val Thr Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Ala Ile Asp Arg Val
115 120 125

Leu Lys Arg Gln Glu Asp Leu Leu Lys Lys Gln Lys Glu Ser Thr Asp
130 135 140

Lys Ala Arg Lys Val Val Glu Glu Arg Arg
145 150

<210> 320

<211> 156

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 320

Asp Asn Glu Glu Ile Ile Lys Glu Ala Arg Arg Val Val Glu Glu Tyr
1 5 10 15

Lys Lys Ala Val Asp Arg Leu Glu Glu Leu Val Arg Arg Ala Glu Asn
20 25 30

Ala Lys His Ala Ser Glu Lys Glu Leu Lys Asp Ile Val Arg Glu Ile
35 40 45

Leu Arg Ile Ser Lys Glu Leu Asn Lys Val Ser Glu Arg Leu Ile Glu
50 55 60

Leu Trp Glu Arg Ser Gln Glu Arg Ala Arg Gly Ser Glu Gly Ser Gly
65 70 75 80

Ser Glu Gly Ser Pro Glu Asp Asp Val Val Arg Ile Ile Lys Glu Asp
85 90 95

Leu Glu Ser Asn Arg Glu Val Leu Arg Glu Gln Lys Glu Ile His Arg
100 105 110

Ile Leu Glu Leu Val Thr Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Ala Ile Asp
115 120 125

Arg Val Leu Lys Arg Gln Glu Asp Leu Leu Lys Lys Gln Lys Glu Ser
130 135 140

Thr Asp Lys Ala Arg Lys Val Val Glu Glu Arg Arg
145 150 155

<210> 321

<211> 178

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 321

Asp Leu Glu Asp Leu Leu Arg Arg Leu Arg Arg Leu Val Asp Glu Gln
1 5 10 15

Arg Arg Leu Val Glu Glu Leu Glu Arg Val Ser Arg Arg Leu Glu Lys
20 25 30
Ala Val Arg Asp Asn Glu Asp Glu Arg Glu Leu Ala Arg Leu Ser Arg
35 40 45
Glu His Ser Asp Ile Gln Asp Lys His Asp Lys Leu Ala Arg Glu Ile
50 55 60

Leu Glu Val Leu Lys Arg Leu Leu Glu Arg Thr Glu Gly Ser Glu Gly
65 70 75 80
Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser
85 90 95
Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Pro Glu Asp Asp Val Val
100 105 110
Arg Ile Ile Lys Glu Asp Leu Glu Ser Asn Arg Glu Val Leu Arg Glu
115 120 125

Gln Lys Glu Ile His Arg Ile Leu Glu Leu Val Thr Arg Gly Glu Val
130 135 140
Ser Glu Glu Ala Ile Asp Arg Val Leu Lys Arg Gln Glu Asp Leu Leu
145 150 155 160
Lys Lys Gln Lys Glu Ser Thr Asp Lys Ala Arg Lys Val Val Glu Glu
165 170 175
Arg Arg

<210> 322
<211> 160
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 322
Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys
1 5 10 15
Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu
20 25 30

Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr
35 40 45
Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu
50 55 60

Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu Gly Ser Glu Gly Ser
65 70 75 80
Gly Ser Glu Gly Ser Pro Thr Asp Glu Val Ile Glu Val Leu Lys Glu
85 90 95
Leu Leu Arg Ile His Arg Glu Asn Leu Arg Val Asn Glu Glu Ile Val
100 105 110
Glu Val Asn Glu Arg Ala Ser Arg Val Thr Asp Arg Glu Glu Leu Glu
115 120 125

Arg Leu Leu Arg Arg Ser Asn Glu Leu Ile Lys Arg Ser Arg Glu Leu
130 135 140
Asn Glu Glu Ser Lys Lys Leu Ile Glu Lys Leu Glu Arg Leu Ala Thr
145 150 155 160
<210> 323
<211> 154
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 323
Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu Asn Leu
1 5 10 15
Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys Gln Leu Arg Asp

20 25 30
Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Val Ile Asp
35 40 45
Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile Val Lys Thr Val Ile Lys Ile Phe
50 55 60
Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu
65 70 75 80

Gly Ser Thr Ala Glu Glu Leu Leu Glu Val His Lys Lys Ser Asp Arg

85 90 95

Val Thr Lys Glu His Leu Arg Val Ser Glu Glu Ile Leu Lys Val Val

100 105 110

Glu Val Leu Thr Arg Gly Glu Val Ser Ser Glu Val Leu Lys Arg Val

115 120 125

Leu Arg Lys Leu Glu Glu Leu Thr Asp Lys Leu Arg Arg Val Thr Glu

130 135 140

Glu Gln Arg Arg Val Val Glu Lys Leu Asn

145 150

<210> 324

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 324

Gly Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu Glu

1 5 10 15

Ser Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile Lys

20 25 30

Lys Leu Leu Lys Lys Ala Arg Gly Ala Asp Glu Lys Val Leu Asp Glu

35 40 45

Leu Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ile Arg Glu Leu Leu Asp Arg Ser Arg

50 55 60

Lys Ile His Glu Arg Ser Glu Glu Ile Ala Tyr Lys Glu Glu Gly Ser

65 70 75 80

Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Asp Ala Tyr Asp Leu Asp

85 90 95

Arg Ile Val Lys Glu His Arg Arg Leu Val Glu Glu Gln Arg Glu Leu

100 105 110

Val Glu Glu Leu Glu Lys Leu Val Arg Arg Gln Glu Asp His Arg Val

115 120 125

Asp Lys Lys Glu Ser His Glu Ile Leu Glu Arg Leu Glu Arg Ile Ile

130 135 140

Arg Arg Ser Thr Arg Ile Leu Thr Glu Leu Glu Lys Leu Thr Asp Glu

145 150 155 160

Phe Glu Arg Arg Thr Arg

165

<210> 325

<211> 162

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 325

Thr Arg Glu Glu Leu Leu Arg Glu Asn Ile Glu Leu Ala Lys Glu His

1 5 10 15

Ile Glu Ile Met Arg Glu Ile Leu Glu Leu Leu Gln Lys Met Glu Glu

20 25 30

Leu Leu Glu Lys Ala Arg Gly Ala Asp Glu Asp Val Ala Lys Thr Ile

35 40 45

Lys Glu Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg

50 55 60

Ile Ala Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Gly Ser Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile

100 105 110

Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys

115 120 125

Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu

130 135 140

Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys

145 150 155 160

Val Glu

<210> 326

<211> 162

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 326

Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys

1 5 10 15

Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu

20 25 30

Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr

35 40 45

Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu

50 55 60

Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu Gly Ser Glu Gly Ser

65 70 75 80

Gly Ser Glu Gly Ser Gly Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Gln Arg

85 90 95

Lys Ile Ile Glu Arg Ala Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile

100 105 110

Leu Glu Glu Leu Glu Arg Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu

115 120 125

Ala Met Lys Arg Met Leu Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu

130 135 140

Lys Glu Leu Leu Glu Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr Glu

145 150 155 160

Gln Arg

<210> 327

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 327

Gly Ala Ala Gly Gly Ala Gly Ala Thr Ala Thr Cys Ala Thr Cys

1 5 10 15

<210> 328

<211> 20

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 328

Gly Ser Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Asn Leu Tyr

1 5 10 15

Phe Gln Gly Ser

20

<210> 329

<211> 40

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 329

Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1 5 10 15

Gly Ser Gly Gly Ser Ala Trp Ser His Pro Gln Phe Glu Lys Ser Gly

20 25 30

Glu Asn Leu Tyr Phe Gln Gly Ser

35 40

<210> 330

<211> 44

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 330

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 Gly Asp Lys Ala Glu Leu Ile Pro Glu Pro
20 25 30

Pro Lys Lys Lys Arg Lys Val Glu Leu Gly Thr Ala
35 40

<210> 331

<211> 62

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 331

Pro Lys Glu Glu Ala Arg Glu Leu Ile Arg Lys Gln Lys Glu Leu Ile
1 5 10 15

Lys Glu Gln Lys Lys Leu Ile Lys Glu Ala Lys Gln Lys Ser Asp Ser
20 25 30

Arg Asp Ala Glu Arg Ile Trp Lys Arg Ser Arg Glu Ile Asn Arg Glu
35 40 45

Ser Lys Lys Ile Asn Lys Arg Ile Lys Glu Leu Ile Lys Ser
50 55 60

<210> 332

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 332

Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu Ala
1 5 10 15

Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu Glu Glu
20 25 30

Ile Val Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu Ala Lys

35 40 45

Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Leu Leu Glu Leu

50 55 60

Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys

65 70 75

<210> 333

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 333

Tyr Ser Trp Asn Ser

1 5

<210> 334

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 334

Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu Gln

1 5 10 15

Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Thr Glu Glu

20 25 30

Ile Ile Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Asp Glu Leu Arg

35 40 45

Arg Ile Gln Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu Glu Leu

50 55 60

Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys

65 70 75

<210> 335

<400> 335

000

<210> 336

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 336

Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg Glu Gln
1 5 10 15

Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Thr Glu Glu
20 25 30

Ile Ile Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Asp Glu Leu Arg
35 40 45

Arg Ile Gln Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu Glu Leu
50 55 60

Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys
65 70 75

<210> 337

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 337

Pro Glu Arg Asp Glu Asn Arg Lys Leu Leu Asp Lys Val Arg Lys Leu
1 5 10 15

Val Glu Lys Ser Arg Arg Leu Val Glu Glu Leu Arg Lys Leu Val Asp
20 25 30

Gln Ser Thr Lys Asn
35

<210> 338

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 338

Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu Ala Lys Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg
1 5 10 15

Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu Glu Leu Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu
20 25 30

Ser Gln Gln Val Asn Asp Val Asp Glu Lys Ala Leu Glu Arg Gln Arg
35 40 45

Lys Ile Ile Glu Arg Ala Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile
50 55 60

Leu Glu Glu Leu Glu Arg Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu
65 70 75 80

Ala Met Lys Arg Met Leu Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu
85 90 95

Lys Glu Leu Leu Glu Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr Glu
100 105 110

Ala Arg

<210> 339

<211> 37

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 339

Asp Arg Arg Leu Glu Glu Tyr Glu Arg Gln Val Asp Glu Leu Arg Glu
1 5 10 15

Glu Ile Arg Arg Tyr Lys Glu Glu Val Asp Lys Phe Asp Lys Glu Val
20 25 30

Lys Tyr Tyr Lys Lys
35

<210

> 340

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 340

Asp Arg Glu Glu Val His Lys Glu Ile Val Lys Leu Ile Arg Glu Ile
1 5 10 15

Ile Lys Ile His Lys Lys Ile Leu Lys Ile His Glu Lys Ile Lys Asn
20 25 30

Gly Glu Ile Asp Pro Ser Glu Ile Leu Lys Leu Ser Glu Glu Ile Lys
35 40 45

Lys Leu Thr Asp Thr Ile Ile Lys Ile Ile Glu Asp Leu Glu Gln Leu

50 55 60

Thr Arg Asp Leu Arg Arg
65 70

<210> 341

<211> 36

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 341

Asp Glu Ile Thr Glu Ser Val Asp Arg Phe Lys Lys Ile Val Asp Gln
1 5 10 15

Phe Glu Glu Ser Ile Lys Lys Phe Glu Thr Val Ser Glu Glu Leu Arg
20 25 30

Lys Ser Ile Ser

35

<210> 342

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 342

Asp Lys Ala Glu Glu Val Glu Lys Ser Val Arg Lys Ile Glu Glu Ser
1 5 10 15

Ile Lys Lys Ile Arg Lys Ser Ile Lys Lys Ala Glu Asp Ala Val Gln
20 25 30
Leu Leu Lys Glu Gly Lys Ile Asp Ala Lys Asp Phe Leu Arg Ile Val
35 40 45

Arg Glu Asp Leu Glu Val Val Lys Glu Asp Val Glu Ile Val Lys Glu
50 55 60
Asp Val Glu Asn Val Arg Glu Phe Ser Ser
65 70

<210> 343
<211> 34
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 343
Asp Gln His Val Val Glu Ile Leu Arg Lys Ile Val Glu Ile Phe Arg
1 5 10 15
Gln His Ile Glu Lys Leu Lys Lys His Leu Glu Lys Leu Arg Tyr Thr

20 25 30
Ser Ser

<210> 344
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 344
Asp Leu Lys Glu Val Leu Lys Thr Val Glu Glu Ala Val Lys Glu Ile
1 5 10 15
Ile Lys Ser Ser Glu Glu Leu Leu Gln Ile Ser Arg Lys Ile Leu Glu
20 25 30
Ile Ser Arg Val Gly Val Asp Glu His Glu Tyr Ile Ser Ala Ile Arg

35 40 45

Glu Tyr Leu Lys Ala Leu Glu Lys His Ile Gln Ile Leu Lys Lys Phe
50 55 60
Ile Glu Ile Leu Lys Glu Leu Ile Arg Ala Val Ser
65 70 75
<210> 345
<211> 71
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 345
Asp Glu Glu Asp Tyr Ile Asn Glu Asn Val Glu Lys Asp Val Arg Asp
1 5 10 15

Ile Glu Asp Asp Val Arg Arg Ile Asn Glu Arg Ile Arg Glu Leu Leu
20 25 30
Glu Lys Ile Arg Thr Glu Glu Val Leu Gln Arg Val Leu Glu Glu His
35 40 45
His Glu Leu Val Glu Arg Val Leu Arg Lys Leu Val Glu Ile Leu Arg
50 55 60
Lys His Glu Glu Glu Asn Arg
65 70
<210> 346
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide
<400> 346
Asn Asp Glu Glu Leu Lys Lys Ile Leu Glu Thr Leu Asp Arg Ile Leu
1 5 10 15
Lys Lys Leu Asp Lys Ile Leu Thr Arg Leu Ile Glu Val Leu Lys Lys
20 25 30
Ser Glu Asp Pro Asn Leu Asp Asp Lys Asp Tyr Thr Glu Leu Val Lys
35 40 45
Gln Phe Ile Glu Leu Ile Lys Lys Tyr Glu Glu Val Val Lys Glu Tyr

50 55 60

Glu Glu Val Val Arg Gln Leu Ile Arg Leu Phe Ser
65 70 75

<210> 347
<211> 82
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 347

Asp Glu Asp Glu Ile Ser Tyr Asp Ser Lys Arg Arg Val Glu Glu Ile
1 5 10 15
Val Arg Gln Ala Arg Glu Lys Ser Glu Lys Ser Arg Lys Asp Ile Glu
20 25 30
Asp Val Ala Glu Val Leu Arg Lys Gly Asp Val Ser Glu Lys Glu Val

35 40 45
Val Asp Glu Leu Val Lys Val Leu Glu Glu Gln Val Lys Val Leu Arg
50 55 60
Glu Ala Val Glu Arg Leu Arg Glu Val Leu Lys Lys Gln Val Asp Asp
65 70 75 80
Val Arg

<210> 348
<211> 76
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 348

Asn Asp Glu Glu Leu Lys Lys Ile Leu Glu Thr Leu Asp Arg Ile Leu

1 5 10 15
Lys Lys Leu Glu Lys Ile Leu Thr Arg Leu Ile Glu Val Leu Lys Lys
20 25 30
Ser Glu Asp Pro Asn Leu Asp Asp Lys Asp Tyr Thr Glu Leu Val Lys

35 40 45

Gln Phe Ile Glu Leu Ile Lys Lys Phe Glu Glu Val Ile Lys Glu Tyr

50 55 60

Glu Glu Val Val Arg Gln Leu Ile Arg Leu Phe Ser

65 70 75

<210> 349

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 349

Lys Glu Lys Asp Ile Val Lys Thr Leu Val Asp Leu Leu Arg Glu Asn

1 5 10 15

Leu Glu Thr Leu Glu Arg Leu Ile Glu Glu Val Val Arg Leu Leu Lys

20 25 30

Glu Asn Val Asp Val Arg Asp Glu Gly Arg Asp Asp Lys Asp Ser Glu

35 40 45

Arg Ile Leu Arg Asp Ile Lys Arg Arg Ile Asp Glu Ala Ala Lys Glu

50 55 60

Ser Arg Glu Ile Ile Glu Arg Ile Glu Lys Glu Val Glu Tyr Arg Ser

65 70 75 80

Arg

<210> 350

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 350

Asp Lys Lys Asp Glu Leu Glu Arg Ile Leu Asp Glu Ile Arg Arg Leu

1 5 10 15

Ile Glu Arg Leu Asp Glu Ile Leu Ser Arg Leu Asn Lys Leu Leu Glu

20 25 30

Leu Leu Lys His Gly Val Pro Asn Ala Lys Glu Val Val Lys Asp Tyr

35 40 45

Ile Arg Leu Leu Lys Glu Tyr Leu Glu Leu Val Lys Glu Phe Leu Lys

50 55 60

Leu Val Lys Arg His Ala Asp Leu Val Ser

65 70

<210> 351

<211> 82

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 351

Asp Lys Arg Tyr Glu Ser Glu Lys Leu Lys Arg Arg Leu Asp Glu Ala

1 5 10 15

Val Glu Lys Val Arg Glu Val Val Glu Arg Val Glu Arg Glu Ser Asp

20 25 30

Arg Val Leu Glu Glu Val Arg Arg Arg Arg Glu Ser Lys Glu Val Val

35 40 45

Asp Lys Val Ile Glu Asp Asn Asp Lys Ala Leu Glu Asp Val Leu Arg

50 55 60

Val Val Asp Glu Val Ala Lys Val Val Arg Asp Val Val Arg Glu Asn

65 70 75 80

Thr Arg

<210> 352

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 352

Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu

1 5 10 15

Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys

20 25 30

Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val

35 40 45

Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile

50 55 60

Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu

65 70

<210> 353

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 353

Asp Glu Asp Glu Ile Leu Tyr His Ser Glu Arg Leu Leu Gln Lys Leu

1 5 10 15

Lys Lys Glu Leu Asp Asp Leu Lys Glu Lys Ser Arg Glu Leu Leu Glu

20 25 30

Glu Leu Lys Lys Glu Asp Pro Asp Asp Arg Leu Ile Glu Arg Ile Ile

35 40 45

Arg Leu His Asp Glu Val Leu Lys Asp Leu Asp Glu Val Leu Lys Asn

50 55 60

Ile Leu Glu Val His Arg Glu Val Leu Glu Arg Leu Arg

65 70 75

<210> 354

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 354

Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu

1 5 10 15

Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Leu Asn Lys Val Leu Glu Lys
20 25 30
Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Ile Glu Thr Val Val

35 40 45
Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile
50 55 60
Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu
65 70

<210> 355
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 355
Pro Lys Glu Glu Leu Ile Arg Arg Val Leu Glu Glu Val Lys Arg Leu
1 5 10 15

Asn Glu Lys Leu Leu Glu Ile Ile Arg Arg Ala Ala Glu Leu Val Lys
20 25 30
Arg Ala Asn Asp Glu Leu Pro Glu Thr Glu Lys Leu Arg Glu Ile Asp
35 40 45
Arg Glu Leu Glu Lys Lys Leu Lys Glu Ile Glu Asp Glu Leu Arg Arg
50 55 60
Ile Asp Lys Glu Leu Asp Asp Ala Leu Tyr Glu Ile Glu Asp
65 70 75

<210> 356
<211> 73
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 356
Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu
1 5 10 15

Gln Thr Ala Thr Lys Val Val Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys

20 25 30

Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val

35 40 45

Glu Leu Leu Lys Arg Leu Glu Lys Leu Ile Lys Glu Leu Leu Glu Ile

50 55 60

Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu

65 70

<210> 357

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 357

Lys Glu Asp Glu Ser Val Lys Arg Ala Glu Glu Ile Val Arg Thr Leu

1 5 10 15

Leu Lys Leu Leu Glu Asp Ser Leu Arg Glu Ala Glu Arg Ser Leu Arg

20 25 30

Asp Ile Lys Asn Gly Glu Asp Glu His Asn Leu Arg Arg Ile Ser Glu

35 40 45

Lys Leu Glu Glu Leu Ser Lys Arg Ile Thr Glu Thr Ile Glu Arg Leu

50 55 60

Leu Arg Glu Leu Gln Tyr Thr Ser Arg

65 70

<210> 358

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 358

Asp Asp Lys Glu Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Leu Asp Lys Leu Leu

1 5 10 15

Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys
20 25 30
Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val
35 40 45
Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Glu Leu
50 55 60
Leu Lys Arg His Glu Lys Lys Val Glu
65 70

<210> 359
<211> 82
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 359
Asp Glu Ser Glu Glu Ala Gln His Glu Val Glu Lys Val Leu Asp Asp
1 5 10 15
Ile Arg Arg Leu Ser Glu His Leu Gln Lys Arg Leu Glu Glu Val Leu
20 25 30
Glu Glu Val Tyr Glu Leu Arg Arg Glu Gly Ser Asp Arg Thr Glu Val
35 40 45
Val Glu Leu Leu Lys Glu Val Ile Arg Glu Ile Val Arg Val Asn Arg
50 55 60
Glu Ala Leu Glu Arg Leu Leu Arg Val Val Glu Glu Ala Val Lys Arg
65 70 75 80
Asn Glu

<210> 360
<211> 73
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 360
Asp Asp Lys Glu Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Ala Thr Lys Ile Ile

1 5 10 15

Asp Asp Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr

20 25 30

Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu

35 40 45

Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Val

50 55 60

Val Glu Thr Tyr Val Lys Lys Val Glu

65 70

<210> 361

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 361

Asp Glu Glu Glu Glu Val Val Arg Arg Ala Glu Glu Leu Val Lys Glu

1 5 10 15

His Glu Glu Leu Ile Glu Arg Val Ile Arg Thr His Glu Glu Leu Val

20 25 30

Tyr Lys Leu Glu Asp Gln Gly Ala Asp Lys Lys Leu Val Asp Val Leu

35 40 45

Lys Arg Val Val Glu Glu Ser Glu Arg Val Ala Arg Glu Ile Val Lys

50 55 60

Val Ser Arg Glu Leu Ile Arg Leu Leu Glu Glu Ala Ser Arg

65 70 75

<210> 362

<211> 114

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 362

Ser Ala Asp Asp Val Leu Glu Asp Ile Leu Lys Ile Ile Arg Glu Leu

1 5 10 15

Ile Glu Ile Leu Asp Gln Ile Leu Ser Leu Leu Asn Gln Leu Leu Lys

20 25 30

Leu Leu Arg His Gly Val Pro Asn Ala Lys Lys Val Val Glu Lys Tyr

35 40 45

Lys Glu Ile Leu Glu Leu Tyr Leu Gln Leu Val Ser Leu Phe Leu Lys

50 55 60

Ile Val Lys Thr His Ala Asp Ala Val Ser Gly Lys Ile Asp Lys Lys

65 70 75 80

Ala Glu Glu Glu Ile Lys Lys Glu Glu Glu Lys Ile Lys Glu Lys Leu

85 90 95

Arg Gln Ala Lys Asp Ile Leu Lys Lys Leu Gln Glu Glu Ile Asp Lys

100 105 110

Thr Arg

<210> 363

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 363

Asp Lys Glu Glu Glu Ser Glu Tyr Leu Leu Arg Asp Leu Val Arg Leu

1 5 10 15

Leu Glu Lys Val Lys Glu Lys Ile Glu Glu Val Asn Arg Glu Val Glu

20 25 30

Lys Leu Leu Lys Lys Val Lys Asp Gly Arg Leu Asp Arg Arg Glu Val

35 40 45

Leu Arg Glu Ile Leu Arg Leu Asn Arg Glu Leu Ala Glu Ile Ile Lys

50 55 60

Glu Val Val Asp Arg Ile Arg His Val Val Glu Arg Ser Glu Arg

65 70 75

<210> 364

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 364

Asn Asp Lys Val Leu Asp Lys Ile Leu Asp Ile Leu Asp Arg Ile Leu
1 5 10 15

Arg Leu Ala Thr Arg Val Ile Asp Leu Ala Asn Lys Leu Leu Gln Val
20 25 30

Lys Lys Lys Ser Thr His Lys Asp Pro Arg Ile Val Glu Thr Tyr Lys
35 40 45

Glu Leu Leu Lys Ile His Glu Thr Ala Val Arg Leu Leu Leu Glu Leu
50 55 60

Ala Asp Leu His Arg Arg Leu Lys Ser Lys Asp Glu Glu Ala Asn Lys
65 70 75 80

Arg Val Glu Thr Glu Leu Asp Arg Ile Arg Lys Lys Val Lys Asp Ile
85 90 95

Glu Asp Lys Val Arg Lys Leu Glu Asp Lys Val Arg Lys Thr Ala Ser
100 105 110

<210> 365

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 365

Pro Val Glu Glu Ile Ile Lys Glu Val Val Lys Arg Val Ile Glu Val
1 5 10 15

Gln Glu Lys Val Leu Arg Ile Ile Ser His Ala Val Lys Arg Val Val
20 25 30

Glu Val Gln Lys Lys Tyr Asp Pro Gly Ser Glu Glu Ser Asn Arg Val
35 40 45

Val Glu Glu Val Lys Lys Thr Ile Glu Asp Ala Ile Arg Glu Ser Asp

50 55 60

Glu Val Val Asp Glu Val Val Lys Arg Ile Gln Tyr Thr Val Arg

65 70 75

<210> 366

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 366

Asp Glu Ala Val Lys Arg Val Val Glu Lys Ser Leu Lys Ile Leu Asp

1 5 10 15

Glu Val Ile Lys Lys Ser Leu Asp Ile Leu Arg Glu Leu Ile Glu Leu

20 25 30

Gln Ile Arg His Ala Lys Asp Asp Glu Ser Val Ile Arg Ala Ser Lys

35 40 45

Ser Ala Leu Lys Asp Ala Ile Glu Ala Leu Lys Lys Ser Leu Asp Glu

50 55 60

Ile Lys Lys Ala Leu Lys Arg Ser Ala Asp Glu Gly

65 70 75

<210> 367

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 367

Asp Glu Asp Lys Glu Ala Asn Arg Val Leu Asp Glu Val Leu Lys Thr

1 5 10 15

Val Arg Asp Leu Leu Glu Thr Ala Asn Glu Val Leu Lys Glu Val Leu

20 25 30

Tyr Arg Leu Lys Arg Thr Asp Asp Gln Glu Lys Val Val Arg Thr Leu

35 40 45

Thr Glu Val Leu Lys Glu His Leu Lys Leu Val Glu Glu Ile Val Arg

50 55 60

Ile Leu Asp Lys Val Leu Lys Glu His Leu Glu Thr Glu Lys

65 70 75

<210> 368

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 368

Ser Lys Glu Glu Val Ile Arg Leu Leu Lys Glu Asn Val Arg Leu Ile

1 5 10 15

Lys Glu Asn Leu Glu Leu Leu Thr Arg Asn Leu Lys Leu Ile Thr Asp

20 25 30

Leu Val Arg Gly Ser Asn Gly Ser Glu Glu Lys Ile Lys Thr Leu Lys

35 40 45

Glu Leu Leu Lys Glu Tyr Arg Glu Leu Leu Lys Arg Tyr Arg Lys Leu

50 55 60

Val Glu Asp Tyr Lys Arg Leu Val Asp Lys His Asp

65 70 75

<210> 369

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 369

Arg Arg Glu Glu Val Val Lys Arg Ile Arg Glu Leu Leu Lys Arg Asn

1 5 10 15

Lys Glu Leu Ile Asp Arg Ile Arg Glu Leu Leu Glu Glu Asn Glu Tyr

20 25 30

Leu Asp Lys Asp Ala Arg Asp Lys Asp Val Leu Arg Arg Ser Val Glu

35 40 45

Leu Leu Glu Glu Leu Val Arg Ile Leu Glu Glu Ser Val Glu Leu Ala

50 55 60

Lys Glu Ile Ile Lys Leu Leu Arg Glu Val Val Glu

65 70 75

<210> 370

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 370

Tyr Ile Glu Asp Val Ile Lys Lys Ile Leu Asp Val Ser Arg Glu Leu

1 5 10 15

Ile Lys Leu Ser Arg Thr Ile Ile Lys Ile Ser Glu Glu Ile Asn Lys

20 25 30

Gln Leu Gln Gln Gly Arg Asp Thr Lys Asp Leu Val Lys Lys Tyr Asp

35 40 45

Glu Ile Ile Lys Lys Tyr Thr Arg Ile Val Gln His Tyr Thr Glu Leu

50 55 60

Ile Lys Glu Leu Gln Lys Leu Leu Ser

65 70

<210> 371

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 371

Asp Glu Lys Glu Glu Ala Lys Lys Ala Ser Glu Glu Ser Val Arg Thr

1 5 10 15

Val Glu Arg Ile Leu Glu Glu Leu Leu Lys Ala Ser Glu Glu Ser Val

20 25 30

Glu Leu Leu Arg Arg Gly Glu Asp Ala Lys Asp Val Val Glu Arg Ser

35 40 45

Lys Glu Ala Leu Lys Arg Val Lys Glu Leu Leu Asp Glu Val Val Lys

50 55 60

Arg Ser Asp Glu Ile Leu Lys Tyr Ile His Asn
65 70 75

<210> 372
<211> 73
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 372
Glu Glu Glu Glu Ile Leu Lys Ile Gln Lys Glu Leu Leu Arg Ile Gln
1 5 10 15
Ser Glu Ile Leu Asp Lys Gln Lys Lys Ile Leu Asp Thr Leu Arg Ser
20 25 30
Asn Gly Ala Val Thr Glu Glu Val Arg Ser Ile Leu Glu Lys Val Glu
35 40 45
Arg Leu Ser Glu Glu Ala Lys Glu Leu Ser Lys Glu Ala Lys Glu Leu

50 55 60
Thr Lys Glu Val Ser Lys Leu Ile Ser
65 70
<210> 373
<211> 74
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 373
Pro Asp Met Asp Glu Val Lys Arg Val Leu Asp Glu Leu Ile Glu Ile
1 5 10 15
Gln Glu Glu Ile Leu Arg Glu Ile Lys Arg Val Leu Glu Lys Leu Ile
20 25 30

Lys Ile Gln Glu Asp Asn Gly Ser Glu Tyr Glu Ser Arg Glu Val Val
35 40 45
Arg Glu Ile Val Glu Ile Ala Arg Lys Leu Val Glu Arg Ser Arg Arg
50 55 60

Val Val Lys Lys Ile Thr Glu Thr Leu Gln

65 70

<210> 374

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 374

Pro Leu Glu Asp Leu Val Arg Lys Tyr Asp Glu Leu Val Lys Thr Tyr

1 5 10 15

Glu Lys Leu Val Glu Glu Phe Lys Lys Ala Val Asp Lys Tyr Asp Lys

20 25 30

Ala Val Lys Lys Ala Pro Val Ser Lys Glu Ala Thr Asp Ser Leu Asp

35 40 45

Leu Ile Arg Lys Val Leu Glu Leu Leu Asp Arg Asn Leu Lys Leu Ile

50 55 60

Lys Glu Asn Ala Lys Leu Ile Lys Glu Leu Leu Lys

65 70 75

<210> 375

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 375

Pro Glu Arg Glu Ala Leu Arg Glu Val Leu Glu Asp Leu Lys Arg Val

1 5 10 15

Thr Asp Arg Leu Arg Glu Leu Val Glu Arg Val Leu Glu Glu Leu Lys

20 25 30

Lys Val Thr Asp His Val Asp Ser Glu Arg Ile Leu Arg Glu Ser Arg

35 40 45

Arg Val Leu Lys Glu Leu Lys Asp Ile Ile Glu Glu Ile Leu Arg Glu

50 55 60

Ser Glu Lys Val Leu Glu Lys Leu Lys Tyr Thr Glu Asp

65 70 75

<210> 376

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 376

Pro Ile Lys Asp Ile Ser Lys Arg Leu Leu Glu Ile Ser Lys Arg Leu

1 5 10 15

Val Glu Ile Ser Asp Arg Ile Val Glu Leu Leu Gln Arg Ile Ala Asp

20 25 30

Ser Lys Asp Pro Asn Lys Asp Leu Gln Lys Glu Val Lys Asp Val Leu

35 40 45

Glu Glu Tyr Lys Arg Leu Val Arg Glu Tyr Arg Glu Val Val Lys Glu

50 55 60

Tyr Glu Lys Val Val Ser

65 70

<210> 377

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 377

Pro Val Glu Glu Ala Ile Lys Lys Val Ile Asp Asp Leu Arg Asp Val

1 5 10 15

Gln Arg Lys Ile Arg Glu Leu Val Glu Glu Leu Ile Arg Leu Leu Glu

20 25 30

Glu Val Gln Arg Asp Asn Asp Lys Arg Glu Ser Glu Tyr Val Val Glu

35 40 45

Arg Val Glu Glu Ile Leu Arg Arg Ile Thr Glu Thr Ser Arg Glu Val

50 55 60

Val Arg Lys Ala Val Glu Asp Leu Ser

65 70

<210> 378

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 378

Asn Leu Glu Glu Leu Val Lys Leu Leu Lys Glu Val Leu Glu Met His
1 5 10 15

Glu Arg Leu Leu Arg Ile His Glu Asp Leu Val Glu Ala His Lys Ser
20 25 30

Asn Ala Ser Asp Lys Glu Ser Glu Arg Lys Leu Lys Lys Ser Asp Lys
35 40 45

Asp Ile Lys Glu Ser Leu Lys Lys Ile Lys Ser Ile Ile Asp Gln Val

50 55 60

Arg Tyr Ile Gln Ser

65

<210> 379

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 379

Pro Val Glu Glu Val Leu Lys Glu Leu Ser Glu Val Asn Glu Arg Val
1 5 10 15

Arg Asp Ile Ala Arg Glu Ile Ile Glu Arg Leu Ser Glu Val Asn Glu
20 25 30

Glu Val Lys Glu Thr Asp Asp Glu Asp Glu Leu Lys Lys Ile Ser Lys

35 40 45

Lys Val Val Asp Glu Val Glu Asp Leu Leu Arg Lys Ile Leu Glu Val
50 55 60

Ser Glu Glu Val Val Arg Arg Val Glu Tyr His Asp Arg

65 70 75

<210> 380

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 380

Asp Glu Asp Tyr Glu Ser Arg Glu Ile Ile Asp Glu Ile Arg Lys Leu
1 5 10 15

Leu Asp Arg Ser Lys Lys Ile Val His Arg Ser Gln Arg Leu Val Glu
20 25 30

Arg Val Lys Ser Thr Pro Leu Ser Glu Asp Gln Glu Asp Leu Ile Arg
35 40 45

Arg His Glu Glu Thr Ile Asn Arg His Arg Glu Leu Val Lys Glu Leu
50 55 60

Glu Lys Val Leu Glu Asp His Glu Arg His Ile Arg
65 70 75

<210> 381

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 381

Pro Arg Ser Tyr Leu Leu Lys Glu Leu Ala Asp Leu Ser Gln His Leu
1 5 10 15

Val Arg Leu Leu Glu Arg Leu Val Arg Glu Ser Glu Arg Val Val Glu
20 25 30

Val Leu Glu Arg Gly Glu Val Asp Glu Glu Glu Leu Lys Arg Leu Glu
35 40 45

Asp Leu His Arg Glu Leu Glu Lys Ala Val Arg Glu Val Arg Glu Thr

50 55 60

His Arg Glu Ile Arg Glu Arg Ser Arg

65 70

<210> 382

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 382

Pro Glu Lys Asp Glu Asn Arg Lys Leu Leu Asp Lys Val Arg Lys Leu
1 5 10 15
Val Glu Lys Ser Arg Arg Leu Val Glu Glu Leu Arg Lys Leu Val Asp
20 25 30

Gln Ser Thr Lys Asn Gly Leu Ile Asp Glu Lys Ala Leu Arg Lys Gln
35 40 45
Gln Glu Val Leu Arg Lys Val Glu Glu Val Leu Glu Lys Gln Glu Arg
50 55 60
Val Leu Arg Glu Leu Glu Glu Ile Ser Tyr Arg Val Ile
65 70 75

<210> 383

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 383

Asp Glu Lys Asp Glu Ile Arg His Val Ile Glu Ser Val Glu Arg Leu

1 5 10 15
Ile Glu Asp Ile Lys Arg Leu Leu Lys Thr Leu Arg Glu Leu Ala His
20 25 30
Asp Asp Ser Asp Lys Lys Thr Val Lys Glu Val Leu Asp Arg Val Lys
35 40 45
Glu Met Ile Glu Arg His Arg Arg Glu Leu Glu Glu His Arg Lys Glu
50 55 60
Leu Glu Arg Ala Glu Tyr Glu Val Arg

65 70

<210> 384

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 384

Asp Glu Lys Ala Leu Arg Lys Gln Gln Glu Val Leu Arg Lys Val Glu
1 5 10 15

Glu Val Leu Glu Lys Gln Glu Arg Val Leu Arg Glu Leu Glu Glu Ile
20 25 30

Ser Tyr Arg Val Ile Thr Arg Gly Glu Asp His Lys Ala Glu Glu Asp
35 40 45

Ser Arg Arg Val Leu Glu Arg Phe Val Arg Val Ser Arg Glu Val Leu

50 55 60

Lys Val Leu Glu Glu Phe Leu Arg Val Ser Glu Glu Leu Leu Arg Glu
65 70 75 80

Ala Asp Arg Asp Arg Asp Arg Arg Leu Glu Glu Tyr Glu Arg Gln Val
85 90 95

Asp Glu Leu Arg Glu Glu Ile Arg Arg Tyr Lys Glu Glu Val Asp Lys
100 105 110

Phe Asp Lys Glu Val Lys Tyr Tyr Lys Lys
115 120

<210> 385

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 385

Ser Leu Glu Asp Ser Val Arg Leu Asn Asp Glu Val Val Lys Val Val
1 5 10 15

Glu Arg Val Val Arg Leu Asn Gln Glu Val Val Arg Leu Ile Lys His

20 25 30

Ala Thr Asp Val Glu Asp Glu Glu Thr Val Lys Tyr Val Leu Glu Arg

35 40 45

Val Arg Glu Val Leu Asp Glu Ser Arg Glu Val Leu Lys Arg Val His

50 55 60

Glu Leu Leu Glu Glu Ser Glu Arg Arg Leu Glu

65 70 75

<210> 386

<211> 123

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 386

Pro Glu Arg Asp Glu Asn Arg Lys Leu Leu Asp Lys Val Arg Lys Leu

1 5 10 15

Val Glu Lys Ser Arg Arg Leu Val Glu Glu Leu Arg Lys Leu Val Asp

20 25 30

Gln Ser Thr Lys Asn Gly Leu Ile Asp Glu Lys Ala Leu Arg Lys Gln

35 40 45

Gln Glu Val Leu Arg Lys Val Glu Glu Val Leu Glu Lys Gln Glu Arg

50 55 60

Val Leu Arg Glu Leu Glu Glu Ile Ser Tyr Arg Val Ile Thr Arg Gly

65 70 75 80

Glu Asp His Lys Ala Glu Glu Asp Ser Arg Arg Val Leu Glu Arg Phe

85 90 95

Val Arg Val Ser Arg Glu Val Leu Lys Val Leu Glu Glu Phe Leu Arg

100 105 110

Val Ser Glu Glu Leu Leu Arg Glu Ala Asp Arg

115 120

<210> 387

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 387

Pro Glu Leu Asp Glu Val Lys Lys Leu Ile Asp Glu Leu Lys Lys Ser
1 5 10 15

Val Glu Arg Leu Glu Glu Ser Ile Arg Glu Val Lys Glu Ser Ile Lys
20 25 30

Lys Leu Arg Lys Gly Asp Ile Asp Ala Glu Glu Asn Ile Lys Leu Leu
35 40 45

Lys Glu Asn Ile Lys Ile Val Arg Glu Asn Ile Lys Ile Ile Lys Glu
50 55 60

Ile Ile Asp Val Val Gln Tyr Val Leu Arg
65 70

<210> 388

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 388

Asp Ser Glu Tyr Glu Ser Arg Gln Val Leu Arg Glu Leu Asp Thr Val
1 5 10 15

Leu Lys Asp Ser His Thr Val Leu Glu Ala Leu Arg Gln Val Ile Arg
20 25 30

Asp Ser Gln Asp Val Val Ser Lys Ser Asp Glu Glu Ser Arg Arg Val
35 40 45

Ile Asp Asp Leu Glu Lys Val Ile Gln Asp Ser Lys Lys Val Leu Asp
50 55 60

Asp Ile Lys Arg Leu Ile Asp Lys Ser Lys Ser Ile Lys Ser
65 70 75

<210> 389

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 389

Asp Glu Ser Asp Arg Ile Arg Lys Ile Val Glu Glu Ser Asp Glu Ile
1 5 10 15

Val Lys Glu Ser Arg Lys Leu Ala Glu Arg Ala Arg Glu Leu Ile Lys
20 25 30

Glu Ser Glu Asp Lys Arg Val Ser Glu Glu Arg Asn Glu Arg Leu Leu
35 40 45

Glu Glu Leu Leu Arg Ile Leu Asp Glu Asn Ala Glu Leu Leu Lys Arg
50 55 60

Asn Leu Glu Leu Leu Lys Glu Val Leu Tyr Arg Thr Arg
65 70 75

<210> 390

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 390

Ser Leu Tyr Glu Leu Thr Gln Arg Tyr Glu Lys Leu Val Gln Gln Tyr
1 5 10 15

Glu Glu Leu Val Lys Asp Tyr Arg Arg Leu Val Lys Lys Leu Glu Lys
20 25 30

Leu Lys Arg Asp Asn Lys Pro Asp Lys Arg Leu Leu Lys Glu Ile Val
35 40 45

Asp Val Ile Lys Lys Ser Val Glu Ile Ile Asp Arg Ser Leu Lys Leu
50 55 60

Leu Glu Glu Ser Ile Lys Ile Leu Glu Glu Thr Asp
65 70 75

<210> 391

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 391

Asp Lys Lys Asp Ala Ser Arg Arg Ala Ile Arg Val Leu His Glu Phe
1 5 10 15

Val Arg Val Ser Glu Glu Val Leu Glu Val Leu Arg Lys Ser Val Glu
20 25 30

Ser Leu Lys Arg Leu Asp Val Asp Glu Lys Ile Lys Arg Thr His Asp
35 40 45

Arg Ile Glu Glu Glu Leu Arg Arg Trp Lys Arg Glu Leu Glu Glu Leu

50 55 60

Ile Glu Arg Leu Arg Glu Trp Glu Tyr His Gln Asp
65 70 75

<210> 392

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 392

Asp Ile Glu Tyr Glu Ser Lys Glu Ile Leu Glu Leu Ile Lys Glu Leu
1 5 10 15

Leu Lys Leu Ser Arg Glu Leu Leu Lys Glu Ser Arg Arg Ala Leu Glu
20 25 30

Leu Val Arg Lys Ser Arg Asp Asp Ser Ile Val Glu Glu Val Ile Gln
35 40 45

Val His Lys Lys Val Leu Asp Ile His Lys Glu Val Leu Lys Ile Val

50 55 60

Arg Lys Val Val Glu Val His Arg Arg Val Lys Ser
65 70 75

<210> 393

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 393

Asp Lys Glu Tyr Lys Leu Asp Arg Ile Leu Arg Arg Leu Asp Glu Leu

1 5 10 15

Ile Lys Gln Leu Ser Arg Ile Leu Glu Glu Ile Glu Arg Leu Val Asp

20 25 30

Glu Leu Glu Arg Glu Pro Leu Asp Asp Lys Glu Val Gln Asp Val Ile

35 40 45

Glu Arg Ile Val Glu Leu Ile Asp Glu His Leu Glu Leu Leu Lys Glu

50 55 60

Tyr Ile Lys Leu Leu Glu Glu Tyr Ile Lys Thr Thr Lys

65 70 75

<210> 394

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 394

Asp Leu Glu Tyr Leu Asn Arg Arg Leu Leu Gln Leu Ile Lys Thr Leu

1 5 10 15

Ile Asp Leu Asn Arg His Leu Leu Lys Leu Ile Asp Lys Leu Lys Lys

20 25 30

Leu Asn Ser Arg Glu Gly Asp Glu Glu Lys Ile Lys Glu Glu Ser Lys

35 40 45

Gln Ile Gln Glu Gln Phe Lys Glu Ile Val Glu Arg Ser Lys Glu Ile

50 55 60

Ile Lys Gln Ile Lys Glu Ile Ile Lys Arg Ser Gln

65 70 75

<210> 395

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 395

Arg Asp Arg Lys Ile Ser Glu Glu Leu Ile Lys Ala Leu Glu Asp His
1 5 10 15

Ile Arg Met Leu Glu Glu Leu Ile Arg Ala Ile Glu Glu His Ile Lys

20 25 30

Leu Ala Glu Arg Gly Val Asp Glu Lys Glu Leu Arg Glu Ser Leu Glu
35 40 45

Glu Leu Lys Lys Ile Val Asp Glu Leu Glu Lys Ser Leu Glu Glu Leu
50 55 60

Arg Lys Leu Ala Glu Arg Tyr Lys Tyr Glu Thr Arg
65 70 75

<210> 396

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 396

Glu Glu Ser Glu Glu Val Arg Lys Val Val Glu Arg Ile Lys Lys Ile
1 5 10 15

Ser Arg Glu Leu Glu Glu Val Val Lys Glu Leu Asp Arg Val Ser Lys

20 25 30

Glu Phe Asp Arg His Gly Glu Thr Asp Glu Ile Val Arg Glu His Glu
35 40 45

Arg Ile Val Glu Lys Leu Glu Glu Ile Val Lys Lys His Thr Lys Ile
50 55 60

Val Glu Glu Leu Ala Glu Ile Val Tyr Lys Gln Gln
65 70 75

<210> 397

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 397

Asp His Glu Tyr Trp Val Lys Ile Val Glu Arg Ile Leu Arg Val Met
1 5 10 15

Glu Lys His Ala Glu Ile Val Lys Lys His Leu Glu Ile Val Glu Arg
20 25 30

Val Val Arg Glu Gly Pro Ser Glu Asp Leu Arg Arg Lys Leu Lys Glu
35 40 45

Ser Leu Arg Glu Ile Glu Glu Ser Leu Arg Glu Leu Lys Glu Leu Leu
50 55 60

Asp Glu Leu Asp Glu Leu Ser Glu Lys Thr Arg
65 70 75

<210> 398

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 398

Asp Leu Leu Tyr Leu Ser Lys Glu Leu Leu Lys Leu Val Arg Glu Leu
1 5 10 15

Leu Lys Leu Ser Arg Glu Leu Val Glu Leu Ser Arg Arg Leu Val Asn
20 25 30

Ser Thr His Lys Ser Pro Glu Leu Val Lys Lys Tyr Asp Lys Leu Val
35 40 45

Lys Lys Tyr Gln Asp Leu Leu Lys Lys Leu Ala Asp Val Ala Asp Glu
50 55 60

Tyr Leu Arg Gln Arg Ser
65 70

<210> 399

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 399

Asp Lys Glu Glu Ile Val Lys Leu Gln Asp Glu Val Ile Lys Thr Leu
1 5 10 15

Glu Arg His Leu Asp Ile Leu Arg Lys His Ile Asp Leu Leu Glu Lys
20 25 30

Leu Lys Asp His Leu Ser Glu Glu Leu Lys Glu Arg Val Asp Arg Ser
35 40 45

Ile Lys Lys Leu Glu Glu Ser Ile Lys Arg Leu Glu Arg Ile Ile Glu
50 55 60

Glu Leu Gln Glu Leu Ala Glu Tyr Ser Leu
65 70

<210> 400

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 400

Asp Ala Tyr Asp Leu Asp Arg Ile Val Lys Glu His Arg Arg Leu Val
1 5 10 15

Glu Glu Gln Arg Glu Leu Val Glu Glu Leu Glu Lys Leu Val Arg Arg
20 25 30

Gln Glu Asp His Arg Val Asp Lys Lys Glu Ser His Glu Ile Leu Glu
35 40 45

Arg Leu Glu Arg Ile Ile Arg Arg Ser Thr Arg Ile Leu Thr Glu Leu
50 55 60

Glu Lys Leu Thr Asp Glu Phe Glu Arg Arg Thr Arg
65 70 75

<210> 401

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 401

Asp Met Glu Tyr Glu Leu Lys Lys Ser Ala Glu Glu Leu Arg Lys Ser
1 5 10 15

Leu Glu Glu Leu Lys Arg Ile Leu Asp Glu Leu His Lys Ser Leu Arg
20 25 30

Glu Leu Arg Arg His Gly Asp Asp Glu Glu Tyr Val Gln Thr Val Glu
35 40 45

Glu Leu Arg Lys Glu Leu Glu Glu His Ala Lys Lys Leu Glu Glu His
50 55 60

Leu Lys Glu Leu Glu Arg Val Ala Thr
65 70

<210> 402

<211> 69

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 402

Asp Arg Gln Arg Ile Leu Asp Arg Leu Asp Lys Ile Leu Glu Lys Leu
1 5 10 15

Asp Asp Ile Leu Lys Lys Leu Lys Asp Ile Leu Glu Thr Leu Ser Lys
20 25 30

Asp Asp Val Ser Asp Arg Arg His Lys Asp Leu Val Glu Lys Phe Arg
35 40 45

Glu Leu Val Asp Thr His His Lys Leu Val Glu Arg Tyr Arg Glu Leu

50 55 60

Val Tyr Gln Asn Arg
65

<210> 403

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 403

Arg Glu Lys Asp Glu Ser Lys Glu Leu Asn Asp Glu Tyr Lys Lys Leu
1 5 10 15

Leu Glu Glu Tyr Glu Arg Leu Leu Arg Arg Ser Glu Glu Leu Val Lys
20 25 30

Arg Ala Lys Gly Pro Arg Asp Glu Lys Glu Leu Lys Arg Ile Leu Glu
35 40 45

Glu Asn Glu Asp Ile Leu Arg Arg Thr Lys Glu Ile Leu Glu Arg Thr
50 55 60

Lys Glu Ile Ser Glu Glu Gln Lys Tyr Arg Arg Arg
65 70 75

<210> 404

<211> 105

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 404

Asp Pro Gln Arg Ala Ala Asp Arg Leu Asp Lys Ile Leu Glu Lys Leu
1 5 10 15

Asp Asp Ile Leu Lys Lys Leu Lys Asp Ile Leu Glu Thr Leu Ser Lys
20 25 30

Asp Asp Val Lys Asp Arg Arg Ala Lys Asp Leu Val Glu Lys Phe Arg
35 40 45

Glu Leu Val Asp Thr His His Lys Leu Val Glu Arg Tyr Arg Glu Leu
50 55 60

Val Tyr Thr Ala Thr Ala Gly Ser Asp Leu Ala Arg Glu Leu Ile Arg
65 70 75 80

Arg Val Glu Glu His Thr Lys Arg Leu Arg His Ile Leu Lys Arg Leu
85 90 95

Arg Glu His Glu Glu Lys Leu Arg Arg
100 105

<210> 405

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 405

Glu Asn Lys Tyr Ile Leu Lys Glu Ile Leu Lys Leu Leu Arg Glu Asn
1 5 10 15
Leu Lys Leu Leu His Asp Ile Leu Arg Leu Leu Asp Glu Asn Leu Glu

20 25 30
Glu Leu Glu Lys His Gly Ala Lys Asp Leu Asp Asp Tyr Arg Arg Lys
35 40 45
Ile Glu Glu Ile Arg Lys Lys Val Glu Asp Tyr Arg Glu Lys Ile Glu
50 55 60
Glu Ile Glu Lys Lys Val Glu Arg Asp Arg
65 70

<210> 406

<211> 68

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 406

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

Arg Lys Thr Glu
65

<210> 407

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 407

Asp Glu Glu Glu Ala Asn Tyr Val Ser Asp Lys Ala Val Lys Ile Ala
1 5 10 15

Glu Asp Val Gln Glu Leu Leu Lys Glu Leu Leu Glu Leu Ser Glu Val
20 25 30

Val Arg Arg Gly Glu Val Asp Glu Asp Glu Tyr Asp Arg Val Leu Arg
35 40 45

Lys Leu Gln Glu Val Met Lys Glu Tyr Glu Glu Val Leu Lys Glu Tyr
50 55 60

Glu Glu Val Ser Arg Lys His Glu
65 70

<210> 408

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 408

Asp Ala Glu Tyr Leu Val Thr Glu His Glu Lys Leu Val Arg Glu His
1 5 10 15

Glu Lys Ile Val Ser Glu Ile Glu Lys Leu Val Lys Lys His Glu Lys

20 25 30

Gly Val Asp Glu Ser Glu Leu Glu Glu Ile Leu Lys Lys Val Glu Lys
35 40 45

Leu Leu Arg Lys Leu Asp Glu Ile Leu Glu Gln Leu Thr Gln Leu Leu
50 55 60

Arg Lys Ala Glu Lys His Ile Asp Lys His Ser Lys Ala Ala Asp Gln
65 70 75 80

Leu Ala Thr Ser Ile Lys Lys Leu Glu Asp Ser Ile Asp Gln Leu Ile

85 90 95

Lys Ile Val Arg Lys Phe Glu Glu Ser Val Lys Lys Leu Gln Lys His

100 105 110

<210> 409

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 409

Asp Glu Glu Tyr Glu Leu Glu Arg Ile Ser Arg Glu Ser Lys Glu Leu

1 5 10 15

Leu Glu Arg Tyr Lys Arg Leu Leu Arg Glu Tyr Gln Glu Leu Leu Lys

20 25 30

Glu Leu Arg His Val Lys Asp Leu Asp Arg Ala Val Lys Ile Ile His

35 40 45

Glu Leu Met Arg Val Ser Lys Glu Leu Val Glu Ile Ser His Arg Leu

50 55 60

Leu Glu Leu His Glu Arg Leu Val Arg Arg Arg Lys

65 70 75

<210> 410

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 410

Arg Asp Lys Tyr Leu Leu Glu Arg Leu Asn Asp Ile Leu Lys Lys Leu

1 5 10 15

Asp Glu Ile Val Asp Lys Leu Ser Asp Ile Leu Lys Arg Leu Lys Asp

20 25 30

Val Arg His Asp Asp Arg Leu Gln Glu Leu Val Glu Arg Tyr Lys Glu

35 40 45

Ile Val Lys Glu Tyr Lys Arg Ile Val Glu Glu Tyr Glu Lys Leu Val

50 55 60

Arg Glu Phe Glu Glu Gln Gln Arg
65 70

<210> 411
<211> 73
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 411
Pro His Glu Glu Val Val Glu Leu His Glu Arg Val Met Glu Ile Ser
1 5 10 15
Glu Arg Ala Val Glu Leu Ile Gln Arg Ile Ile Asp Ile Ile Arg Arg
20 25 30
Ile Arg Glu Asp Asp Lys Asp Ile Glu Lys Leu Val Lys Thr Ile Arg
35 40 45
Asp Leu Val Arg Glu Tyr Glu Glu Leu His Arg Glu Leu Glu Glu Ile

50 55 60
Asp Glu Glu Ile Tyr Lys Lys Ser Glu
65 70
<210> 412
<211> 74
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 412
Asp Ala Glu Tyr Lys Val Arg Glu Ser Val Lys Arg Ser Lys Glu Ser
1 5 10 15
Val Lys His Ser Glu Asp Val Val Asp Lys Leu Asn Lys Ser Val Lys
20 25 30

Leu Ser Glu Ser Gly His Ser Asp Ala Glu Lys Ala Ser Arg Glu Leu
35 40 45
Val Lys Leu Val Arg Glu Val Val Glu Leu Ser Arg Glu Val Ile Lys
50 55 60

Leu Ser Glu Lys Val Leu Arg Val Ile Ser

65 70

<210> 413

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 413

Arg Ala Arg Glu Val Val Lys Arg Ala Lys Arg Ile Ile Glu Glu Trp

1 5 10 15

Gln Lys Ile Leu Glu Glu Trp Arg Arg Ile Leu Glu Glu Trp Arg Arg

20 25 30

Leu Leu Glu Asp Glu Arg Val Asp Asp Arg Asp Asn Glu Arg Ile Ile

35 40 45

Arg Glu Asn Glu Arg Val Ile Arg Glu Asn Glu Lys Ile Ile Arg Asp

50 55 60

Val Ile Arg Leu Leu Glu Glu Leu Leu Tyr Glu Arg Arg

65 70 75

<210> 414

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 414

Asp Trp Glu Glu Leu Leu Arg Arg Leu Glu Lys Val Leu Gln Glu Tyr

1 5 10 15

Glu Glu Ile Val Lys Glu Leu Ile Asp Leu Ile Glu Arg Leu Ile Lys

20 25 30

Val Ser Glu Asp Lys Ser Lys Asp Ala Ser Glu Tyr Lys Lys Leu Val

35 40 45

Thr Glu Leu Glu Lys Leu Ile Ser Lys Leu Glu Glu Ile Ser Lys Lys

50 55 60

Leu Glu Glu Leu Val Lys Glu Tyr Glu Tyr Lys Thr Glu

65 70 75

<210> 415

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 415

Pro Lys Glu Glu Ile Val Lys Leu His Asp Glu Ser Ala Glu Leu His

1 5 10 15

Arg Arg Ser Val Glu Val Ala Asp Glu Ile Leu Lys Met His Glu Arg

20 25 30

Ser Lys Asp Val Asp Asp Glu Arg Glu Ser Arg Glu Leu Ser Lys Glu

35 40 45

Ile Glu Arg Leu Ile Arg Glu Val Glu Glu Val Ser Lys Arg Ile Lys

50 55 60

Arg Leu Ser Glu Glu Val Glu Tyr Leu Val Arg

65 70 75

<210> 416

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 416

Asp Lys Glu Arg Ala Ala Arg Ala Thr Glu Glu Met Val Lys Leu Thr

1 5 10 15

Lys Lys Leu Leu Lys Ala Val Glu Asp Leu Val Arg Asp Val Arg Arg

20 25 30

Leu Leu Lys Glu Gly Leu Ile Ser Glu Lys His Ala Arg Ile Ala Glu

35 40 45

Thr Ile Leu Glu Val Phe Lys Lys His Ala Lys Ile Ile Lys Lys His

50 55 60

Val Asp Ile Val Lys Tyr Asp Glu Ser

65 70

<210> 417

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 417

Pro Glu Asp Glu His Val Tyr Val Val Arg Glu Ile Tyr Glu Val Leu

1 5 10 15

Arg Glu His Ala Glu Val Leu Glu Glu Asn Arg Glu Val Ile Glu Arg

20 25 30

Leu Leu Glu Ala Lys Lys Arg Gly Asp Lys Ser Glu Glu Leu Val Lys

35 40 45

Glu Leu Lys Lys Ser Ile Asp Lys Leu Lys Glu Ile Ser Arg Lys Leu

50 55 60

Glu Glu Ile Val Lys Glu Leu Glu Lys Val Ser Glu Lys Leu Lys

65 70 75

<210> 418

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 418

Asn Asp Glu Glu Leu Lys Lys Ile Leu Glu Thr Leu Asp Arg Ile Leu

1 5 10 15

Lys Lys Leu Asp Lys Ile Leu Thr Arg Leu Asp Glu Val Leu Lys Lys

20 25 30

Ser Glu Asp Pro Asn Leu Asp Asp Lys Asp Tyr Thr Glu Leu Val Lys

35 40 45

Gln Tyr Ile Glu Leu Val Lys Lys Tyr Glu Glu Val Val Lys Glu Tyr

50 55 60

Glu Glu Val Val Arg Gln Leu Ile Arg Leu Phe Ser

65 70 75

<210> 419

<211> 72

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 419

Thr Gln Glu Glu Ile Asn Arg Ile Gln His Glu Val Leu Arg Ile Gln
1 5 10 15

Glu Glu Ile Asp Glu Ile Leu Arg Asp Ile Val Glu Lys Leu Lys Ala
20 25 30

Ile Ser Arg Gly Glu Leu Asp His Glu Val Val Lys Asp Val Glu Asp
35 40 45

Lys Val Arg Glu Ala Leu Glu Lys Ser Glu Glu Leu Leu Asp Lys Ser

50 55 60

Arg Lys Val Glu Tyr Lys Ser Glu
65 70

<210> 420

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 420

Glu Glu Asp Glu Arg Ile Arg Tyr Asp Leu Asp Arg Ile Arg Lys Asp
1 5 10 15

Val Arg Arg Lys Leu Glu Glu Ile Arg Gln Arg Val Arg Glu Leu Glu
20 25 30

Lys Lys Leu Arg Asp Ala Gly His Arg Arg Asp Glu Lys Glu Leu Leu
35 40 45

Arg Glu Leu Ile Glu Thr Ser Lys Asp Ile Leu Arg Leu Val Glu Glu
50 55 60

Leu Leu Lys Lys Ile Ile Asp Lys Ser Glu Asp Leu Leu Arg Lys Thr

65 70 75 80

Glu

<210> 421

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 421

Asp Glu Lys Asp Arg Val Tyr Glu Ile Leu Lys Glu Val Gln Arg Leu

1 5 10 15

Val Lys Glu Tyr Arg Asp Ile Ser Lys Glu Ile Glu Asp Leu Val Lys

20 25 30

His Tyr Glu His Ile Thr Asp Asp Glu Ala Gln Glu Val Ser Lys Glu

35 40 45

Leu Ile Asp Lys Ser Leu Arg Ala Ser Glu Ile Val Arg Glu Leu Ile

50 55 60

Arg Leu Ile Lys Glu Leu Leu Asp Glu Leu Glu

65 70 75

<210> 422

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 422

Asp Glu Glu Glu Tyr Tyr Lys Glu Lys Leu His Lys Leu Leu Arg Glu

1 5 10 15

Ile Glu Glu Leu Leu Lys His Tyr Arg Glu Leu Val Arg Arg Leu Glu

20 25 30

Glu Leu Val Lys Arg Gly Glu Leu Asp Lys Asp Thr Ala Ala His Ile

35 40 45

Leu Glu Arg Leu Ser Glu Leu Leu Glu Arg Ile Ile Arg Arg Val Ala

50 55 60

His Thr Leu Arg Arg Leu Ser Glu Glu Arg Arg

65 70 75

<210> 423

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 423

Gly Ser Glu Gly Ser

1 5

<210> 424

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 424

Asp Ile Val Glu Leu Val Asp His Leu Leu Lys Arg Ser Leu Lys Leu

1 5 10 15

Leu Glu Glu Leu Ala Glu Leu Val Arg Arg Leu Leu Glu Lys Ser Thr

20 25 30

Glu Leu Leu Lys Arg Arg Thr Glu Glu His Lys Glu Glu Val Val Glu

35 40 45

Glu Ser Glu Tyr Met Val Arg Glu Leu Glu Glu Arg Leu Arg Arg Val

50 55 60

Val Asp Glu Ser Glu Lys Leu Val Arg Asp Ala Asp Lys His Ile Arg

65 70 75 80

<210> 425

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 425

Gly Gly Gly Ser

1

<210> 426

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 426

Pro Glu Val Asp Val Leu Arg Arg Ile Val Arg Glu Ile Leu Lys Ala
1 5 10 15

Ser Glu Glu Leu Leu Arg Leu Leu Arg Lys Leu Ile Asp Glu Ala Leu
20 25 30

Lys Leu Ser Glu Arg Lys Arg Asp Ser Gln Glu Tyr Arg Glu Val Val
35 40 45

Asp Arg Val Lys Lys Glu Leu Glu Arg Leu Leu Asp Glu Tyr Arg Lys
50 55 60

Leu Val Glu Glu Leu Lys Glu Lys Leu Arg Tyr Asp Thr Arg
65 70 75

<210> 427

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 427

Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser
1 5 10

<210> 428

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 428

Pro Arg Glu Tyr His Ser Lys Asp Ile Leu Arg Lys Val Asp Glu Ile

1 5 10 15

Leu Glu Arg Ile Arg Arg His Ala Asp Arg Val Lys Lys Lys Ser Glu

20 25 30

Arg Leu Lys Arg Glu Asn Val Asp Val Asn Glu His Ser Lys Asp Val

35 40 45

Lys Arg Val Ile Arg Glu Leu Leu Glu Leu Val Lys Glu Leu Leu Arg

50 55 60

Leu Ala Lys Lys His Ser Asp Asp Gln Gln Glu

65 70 75

<210> 429

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 429

Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser

1 5 10

<210> 430

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 430

Pro Lys Leu Asp Lys Leu Arg Glu Leu Leu Glu Arg Asn Leu Glu Lys

1 5 10 15

Leu Arg Glu Ile Leu Glu Glu Val Leu Lys Ile Leu Arg Thr Asn Leu

20 25 30

Glu Arg Val Arg Glu Asp Ile Arg Asp Glu Asp Val Leu Gln Glu Tyr

35 40 45

Glu Arg Leu Ile Arg Lys Ala Glu Glu Asp Leu Arg Arg Val Leu Lys

50 55 60

Glu Tyr Asp Asp Leu Leu Lys Lys Leu Val Tyr Glu Leu Arg

65 70 75

<210> 431

<211> 94

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 431

His His His His His His Gly Ser Gly Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1 5 10 15

Gly Ser Thr Glu Lys Arg Leu Leu Glu Glu Ala Glu Arg Ala His Arg
20 25 30

Glu Gln Lys Glu Ile Ile Lys Lys Ala Gln Glu Leu His Arg Arg Leu
35 40 45

Glu Glu Ile Val Arg Gln Ser Gly Ser Ser Glu Glu Ala Lys Lys Glu
50 55 60

Ala Lys Lys Ile Leu Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Arg Ser Leu
65 70 75 80

Glu Leu Leu Arg Glu Ile Leu Tyr Leu Ser Gln Glu Gln Lys
85 90

<210> 432

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 432

Pro Asn Gln Glu Leu Leu Asp Arg Val Arg Lys Ile Leu Glu Asp Leu
1 5 10 15

Leu Arg Leu Asn Glu Glu Leu Val Arg Leu Asn Lys Glu Leu Leu Lys
20 25 30

Arg Ala Leu Glu Met Arg Arg Lys Asn Arg Asp Ser Glu Glu Val Leu
35 40 45

Glu Arg Leu Ala Glu Glu Tyr Arg Lys Arg Leu Glu Glu Tyr Arg Arg

50 55 60

Glu Leu Glu Lys Leu Leu Glu Glu Leu Glu Glu Thr Ile Tyr Arg Tyr

65 70 75 80

Lys Arg

<210> 433

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 433

His His His His His His Gly Ser Gly Ser Glu Asn Leu Tyr Phe Gln

1 5 10 15

Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys

20 25 30

Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu

35 40 45

Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr

50 55 60

Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu

65 70 75 80

Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu

85 90

<210> 434

<211> 81

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 434

Asp Glu Glu Glu Leu Val Glu Thr Val Lys Arg Ile Gln Lys Glu Ile

1 5 10 15

Leu Asp Arg Leu Thr Glu Leu Ala Lys Leu Leu Val Glu Ile Gln Arg

20 25 30

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

<210> 435
<211> 90
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400
> 435
Ser His His His His His His Ser Ser Gly Glu Asn Leu Tyr Phe Gln
1 5 10 15
Gly Ser Asp Ser Asp Glu His Leu Lys Lys Leu Lys Thr Phe Leu Glu
20 25 30
Asn Leu Arg Arg His Leu Asp Arg Leu Asp Lys His Ile Lys Gln Leu
35 40 45
Arg Asp Ile Leu Ser Glu Asn Pro Glu Asp Glu Arg Val Lys Asp Val
50 55 60

Ile Asp Leu Ser Glu Arg Ser Val Arg Ile Val Lys Thr Val Ile Lys
65 70 75 80
Ile Phe Glu Asp Ser Val Arg Lys Lys Glu
85 90

<210> 436
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide

<400> 436

Ser Lys Glu Glu Ile Leu Lys Glu Leu Glu Asp Leu Gln Arg Arg Leu
1 5 10 15
Ile Glu Glu Leu Lys Lys Leu Gln Glu Arg Val Val Glu Leu Leu Glu

20 25 30
Glu Leu Ile Lys Arg Leu Arg Asp Arg Gly Arg Asp Asp Lys His Leu
35 40 45
Lys Arg Leu Val Lys Glu Val Arg Arg Leu Ser Glu Glu Val Leu Arg
50 55 60
Ser Ile Lys Glu Val Ser Asp Arg Val Arg Tyr Gln Leu Arg
65 70 75

<210> 437

<211> 91

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 437

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

Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu
65 70 75 80
Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu
85 90

<210> 438

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 438

Asp Leu His Glu Val Val Tyr Glu Thr Lys Glu Leu Leu Lys Arg Ile
1 5 10 15

Glu Glu Val Val Glu Glu Leu Arg Lys Lys Ser Glu Asp Ile Ile Arg
20 25 30

Lys Ala Glu Arg Gly Glu Ile Ser Glu Asp Glu Leu Lys Arg Leu Gln
35 40 45

Glu Glu Ile Ala Arg Glu Ala Lys Lys Leu Leu Asp Glu Ile Lys Arg
50 55 60

Val Leu Glu Arg His Leu Glu Gln Thr Leu
65 70

<210> 439

<211> 150

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 439

Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu Glu Ser
1 5 10 15

Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile Lys Lys
20 25 30

Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile Lys Glu
35 40 45

Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg Ile Ala
50 55 60

Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Ala Ala Asp Asp Lys
65 70 75 80

Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala
85 90 95

Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg

100 105 110

Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu

115 120 125

Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr

130 135 140

His Ala Lys Lys Val Glu

145 150

<210> 440

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 440

Pro Glu Gln Glu Ile Ala Asp Arg Ile Leu Thr Glu Ile Arg Glu Ser

1 5 10 15

Gln Lys Glu Leu Glu Arg Leu Ala Arg Lys Ile Leu Lys Leu Leu Asp

20 25 30

Glu Ser Gln Glu Lys Ala Lys Arg Gly Arg Leu Ser Glu Glu Glu Ser

35 40 45

Asp Glu Leu Leu Glu Arg Ile Lys Lys Glu Leu Asp Glu Leu Leu Glu

50 55 60

Arg Ser Lys Glu Leu Leu Lys Lys Ile Glu Tyr Glu Leu Arg

65 70 75

<210> 441

<211> 154

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 441

Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu Glu Ser

1 5 10 15

Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile Lys Lys

20 25 30

Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile Lys Glu

35 40 45

Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg Ile Ala

50 55 60

Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

Pro Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile

85 90 95

Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu

100 105 110

Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr

115 120 125

Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu

130 135 140

Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu

145 150

<210> 442

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 442

Pro Glu Asp Asp Val Leu Arg Arg Leu Glu Glu Val Ser Glu Lys Ile

1 5 10 15

Leu Arg Val Ala Glu Asp Val Ala Arg Gln Leu Arg Glu Val Ser Glu

20 25 30

Lys Ile Thr Gln Gly Lys Val Asp Arg Lys Glu Trp Glu Glu Asp Ile

35 40 45

Lys Arg Leu Lys Arg Glu Leu Glu Glu Leu Leu Arg Glu Trp Lys Glu

50 55 60

Glu Ile Glu Arg Leu Thr Tyr Glu Leu Arg

65 70

<210> 443

<211> 160

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 443

Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu Glu Ser

1 5 10 15

Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile Lys Lys

20 25 30

Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile Lys Glu

35 40 45

Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg Ile Ala

50 55 60

Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp

100 105 110

Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro

115 120 125

Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala

130 135 140

Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu

145 150 155 160

<210> 444

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 444

Asp Glu Lys Glu Asp Asn Arg Arg Leu Gln His Lys Ile Glu Arg Ile
1 5 10 15

Leu Glu Lys Asn Glu Asp Leu Gln Arg Lys Leu Glu Glu Ile Leu Glu
20 25 30

Leu Leu Glu Arg Gly Glu Ala Asp Glu Glu Lys Ile Asp Arg Leu Arg
35 40 45

Lys Ala Val Glu Asp Tyr Arg Arg Val Val Glu Glu Ile Lys Glu Asp
50 55 60

Val Lys Arg His Lys Tyr Thr Val Arg
65 70

<210> 445

<211> 172

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 445

Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu Glu Ser
1 5 10 15

Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile Lys Lys
20 25 30

Leu Leu Asp Asp Pro Asp Ser Glu Asp Ile Ala Arg Glu Ile Lys Glu
35 40 45

Leu Leu Arg Arg Leu Lys Glu Ile Ile Glu Arg Asn Gln Arg Ile Ala
50 55 60

Lys Glu His Glu Tyr Ile Ala Arg Glu Arg Ser Gly Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

Pro Gly Gly Ser Gly Ser Pro Gly Gly Ser Gly Ser Pro Gly Gly Ser
85 90 95

Gly Ser Pro Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu
100 105 110

Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu

115 120 125

Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu

130 135 140

Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu

145 150 155 160

Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu

165 170

<210> 446

<211> 82

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 446

Asp Glu Lys Lys Leu Ile Asn Glu Val Val Glu Thr Gln Lys Arg Leu

1 5 10 15

Ile Lys Glu Ala Ala Lys Arg Leu Ser Glu Val Val Arg His Gln Thr

20 25 30

Glu Leu Ile Arg Glu Leu Arg Glu Lys Asn Val Asp Asp Lys Asp Val

35 40 45

Glu Lys Leu Leu Lys Glu Ser Leu Asp Leu Ala Glu Glu Ile Val Arg

50 55 60

Arg Ile Lys Glu Leu Leu Asp Glu Ser Lys Lys Leu Val Glu Tyr Val

65 70 75 80

Ser Asn

<210> 447

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 447

Asp Ala Tyr Asp Leu Asp Arg Ile Val Lys Glu His Arg Arg Leu Val

1 5 10 15

Glu Glu Gln Arg Glu Leu Val Glu Glu Leu Glu Lys Leu Val Arg Arg

20 25 30

Gln Glu Asp His Arg Val Asp Lys Lys Glu Ser His Glu Ile Leu Glu

35 40 45

Arg Leu Glu Arg Ile Ile Arg Arg Ser Thr Arg Ile Leu Thr Glu Leu

50 55 60

Glu Lys Leu Thr Asp Glu Phe Glu Arg Arg Thr Arg Gly Ser Glu Gly

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp

100 105 110

Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp

115 120 125

Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys

130 135 140

Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val

145 150 155 160

Glu

<210> 448

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 448

Asp Glu Arg Tyr Ala Thr Arg Glu Ile Val Glu Arg Ile Glu Arg Ile

1 5 10 15

Ala Arg Glu Ile Leu Lys Arg Thr Glu Glu Ile Val Arg Glu Val Arg

20 25 30

Glu Val Leu Ser Arg Asp Val Asp Gln Glu Glu Val Val Arg Arg Leu

35 40 45

Ala Asp Leu Leu Arg Glu Ser Val Glu Leu Val Gln His Leu Val Arg

50 55 60

Arg Val Glu Glu Leu Leu Gln Glu Ser Val Glu Arg Lys Lys

65 70 75

<210> 449

<211> 163

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 449

Asp Glu Asp Asp Glu Leu Glu Arg Leu Leu Arg Glu Tyr His Arg Val

1 5 10 15

Leu Arg Glu Tyr Glu Lys Leu Leu Glu Glu Leu Arg Arg Leu Tyr Glu

20 25 30

Glu Tyr Lys Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Glu Ser Asp Arg Ile Leu

35 40 45

Arg Glu Ile Lys Glu Ile Leu Asp Lys Ser Glu Arg Leu Trp Asp Leu

50 55 60

Ser Glu Glu Val Trp Arg Thr Leu Leu Tyr Gln Ala Glu Gly Ser Glu

65 70 75 80

Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Asp Glu Lys Asp Tyr His Arg Arg Leu

85 90 95

Ile Glu His Leu Glu Asp Leu Val Arg Arg His Glu Glu Leu Ile Lys

100 105 110

Arg Gln Lys Lys Val Val Glu Glu Leu Glu Arg Arg Gly Leu Asp Glu

115 120 125

Arg Leu Arg Arg Val Val Asp Arg Phe Arg Arg Ser Ser Glu Arg Trp

130 135 140

Glu Glu Val Ile Glu Arg Phe Arg Gln Val Val Asp Lys Leu Arg Lys

145 150 155 160

Ser Val Glu

<210> 450

<211> 78

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 450

Pro Ala Arg Glu Ile Leu Glu Glu Val Val Lys Lys His Leu Glu Val
1 5 10 15

Val Glu Asp Ala Ala Arg Ile Leu Glu Glu Ile Ile Arg Glu His Glu
20 25 30

Lys Ala Val Arg Glu Asp Arg Asp Lys Lys Glu Leu Glu Glu Ile Ser
35 40 45

Arg Asp Leu Leu Arg Lys Ala Arg Glu Ala Leu Lys Lys Val Lys Asp
50 55 60

Ile Ser Asp Asp Leu Ser Arg Glu Ile Glu Tyr Val Ala Ser
65 70 75

<210> 451

<211> 166

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 451

Thr Glu Arg Lys Leu Leu Glu Arg Ser Arg Arg Leu Gln Glu Glu Ser
1 5 10 15

Lys Arg Leu Leu Asp Glu Met Ala Glu Ile Met Arg Arg Ile Lys Lys
20 25 30

Leu Leu Lys Lys Ala Arg Gly Ala Asp Glu Lys Val Leu Asp Glu Leu
35 40 45

Arg Lys Ile Ile Glu Arg Ile Arg Glu Leu Leu Asp Arg Ser Arg Lys
50 55 60

Ile His Glu Arg Ser Glu Glu Ile Ala Tyr Lys Glu Glu Gly Ser Glu

65 70 75 80

Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Asp Glu Ser Asp Arg Ile Arg

85 90 95

Lys Ile Val Glu Glu Ser Asp Glu Ile Val Lys Glu Ser Arg Lys Leu

100 105 110

Ala Glu Arg Ala Arg Glu Leu Ile Lys Glu Ser Glu Asp Lys Arg Val

115 120 125

Ser Glu Glu Arg Asn Glu Arg Leu Leu Glu Glu Leu Leu Arg Ile Leu

130 135 140

Asp Glu Asn Ala Glu Leu Leu Lys Arg Asn Leu Glu Leu Leu Lys Glu

145 150 155 160

Val Leu Tyr Arg Thr Arg

165

<210> 452

<211> 79

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 452

Asp Ser Asp Glu Lys Ala Glu Tyr Leu Leu Lys Glu Met Glu Arg Val

1 5 10 15

Val Arg Glu Ser Asp Glu Val Val Lys Lys Ile Leu Arg Asp Leu Glu

20 25 30

Glu Val Leu Glu Arg Leu Arg Arg Gly Glu Ile Ser Glu Asp Asp Val

35 40 45

Thr Glu Ile Leu Lys Glu Leu Ala Glu Arg His Ile Arg Ala Ile Glu

50 55 60

Glu Leu Val Arg Arg Leu Arg Glu Leu Leu Glu Arg His Lys Arg

65 70 75

<210> 453

<211> 162

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 453

Asp Glu Asp Asp Glu Leu Glu Arg Leu Leu Arg Glu Tyr His Arg Val
1 5 10 15

Leu Arg Glu Tyr Glu Lys Leu Leu Glu Glu Leu Arg Arg Leu Tyr Glu
20 25 30

Glu Tyr Lys Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Glu Ser Asp Arg Ile Leu
35 40 45

Arg Glu Ile Lys Glu Ile Leu Asp Lys Ser Glu Arg Leu Trp Asp Leu
50 55 60

Ser Glu Glu Val Trp Arg Thr Leu Leu Tyr Gln Ala Glu Gly Ser Glu
65 70 75 80

Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys
85 90 95

Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile
100 105 110

Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys
115 120 125

Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val Glu Leu Leu Lys Arg His Glu
130 135 140

Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile Ala Lys Thr His Ala Lys Lys
145 150 155 160

Val Glu

<210> 454

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 454

Pro Lys Glu Asp Ile Leu Arg Glu Val Leu Arg Arg His Lys Glu Ile

1 5 10 15

Val Arg Glu Ile Val Arg Leu Val Arg Glu Ala Val Glu Thr His Leu

20 25 30

Glu Leu Val Lys Arg Asn Ser Asp Asp Arg Asp Ala Gln Asp Val Ile

35 40 45

Arg Lys Leu Glu Glu Asp Leu Glu Arg Leu Val Arg His Ala Gln Glu

50 55 60

Val Ile Glu Glu Ile Phe Tyr Arg Leu His

65 70

<210> 455

<211> 158

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 455

Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu

1 5 10 15

Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys

20 25 30

Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val

35 40 45

Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile

50 55 60

Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

Arg Ile His Arg Glu Asn Leu Arg Val Asn Glu Glu Ile Val Glu Val

100 105 110

Asn Glu Arg Ala Ser Arg Val Thr Asp Arg Glu Glu Leu Glu Arg Leu

115 120 125

Leu Arg Arg Ser Asn Glu Leu Ile Lys Arg Ser Arg Glu Leu Asn Glu

130 135 140

Glu Ser Lys Lys Leu Ile Glu Lys Leu Glu Arg Leu Ala Thr
145 150 155

<210> 456
<211> 74
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 456

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

35 40 45
Arg Arg Ser Lys Glu Ile Ala Asp Glu Ile Arg Arg Gln Ser Asp Arg
50 55 60
Asn Val Arg Leu Leu Glu Glu Val Ser Lys
65 70

<210> 457
<211> 160
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 457

Asp Asp Lys Glu Leu Asp Lys Leu Leu Asp Thr Leu Glu Lys Ile Leu
1 5 10 15

Gln Thr Ala Thr Lys Ile Ile Asp Asp Ala Asn Lys Leu Leu Glu Lys
20 25 30
Leu Arg Arg Ser Glu Arg Lys Asp Pro Lys Val Val Glu Thr Tyr Val
35 40 45
Glu Leu Leu Lys Arg His Glu Lys Ala Val Lys Glu Leu Leu Glu Ile

50 55 60

Ala Lys Thr His Ala Lys Lys Val Glu Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser

65 70 75 80

Glu Gly Ser Gly Thr Lys Glu Asp Ile Leu Glu Arg Gln Arg Lys Ile

85 90 95

Ile Glu Arg Ala Gln Glu Ile His Arg Arg Gln Gln Glu Ile Leu Glu

100 105 110

Glu Leu Glu Arg Ile Ile Arg Lys Pro Gly Ser Ser Glu Glu Ala Met

115 120 125

Lys Arg Met Leu Lys Leu Leu Glu Glu Ser Leu Arg Leu Leu Lys Glu

130 135 140

Leu Leu Glu Leu Ser Glu Glu Ser Ala Gln Leu Leu Tyr Glu Gln Arg

145 150 155 160

<210> 458

<211> 74

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 458

Glu Ser Glu Asp Arg Ile Lys Glu Leu Leu Lys Arg His Ile Glu Leu

1 5 10 15

Val Glu Arg His Glu Glu Leu Leu His Glu Ile Lys Lys Leu Ile Asp

20 25 30

Leu Glu Glu Lys Asp Asp Lys Asp Arg Glu Glu Ala Val Lys Arg Ile

35 40 45

Asp Asp Ala Ile Lys Glu Ser Glu Glu Met Leu Glu Glu Ser Lys Glu

50 55 60

Ile Leu Glu Glu Ile Glu Tyr Leu Asn Arg

65 70

<210> 459

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 459

Pro Leu Lys Glu Arg Leu Leu Glu Ile Gln Arg Asp Leu Asp Arg Val
1 5 10 15

Leu Glu Glu Val Val Glu Arg Leu Leu Arg Ile Gln Glu Arg Leu Asp
20 25 30

Ser Val Val Glu Arg Lys Pro Pro Asp Val His Glu Glu Tyr Lys Tyr
35 40 45

Ile Val Asp Glu Ile Arg Glu Ile Val Glu Arg Val Val Arg Glu Tyr
50 55 60

Glu Glu Ile Val Lys Arg Ile Asp Glu Glu Val Arg
65 70 75

<210> 460

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 460

His Glu Lys Asp Ile Val Tyr Lys Val Glu Asp Leu Val Arg Lys Ser
1 5 10 15

Asp Arg Ile Ala Glu Arg Ala Arg Glu Ile Val Lys Arg Ser Arg Asp
20 25 30

Ile Met Arg Glu Ile Arg Lys Asp Lys Asp Asn Lys Lys Leu Ser Asp
35 40 45

Asp Leu Leu Lys Val Thr Arg Asp Leu Gln Arg Val Val Asp Glu Leu

50 55 60

Glu Glu Leu Ser Arg Glu Leu Leu Arg Val Ala Glu Glu Ser Arg Lys
65 70 75 80

<210> 461

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 461

Gly Ser Glu Gly Ser Gly Ser Glu Gly Ser Gly Gly Ser

1 5 10

<210> 462

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 462

Asp Glu Glu Glu Ile Glu Glu Leu Leu Arg Glu Leu Glu Lys Leu Leu

1 5 10 15

Lys Lys Ser Glu Glu Ala Leu Glu Glu Ser Lys Lys Leu Ile Asp Glu

20 25 30

Ser Glu Glu Leu Leu Arg Arg Asp Arg Leu Asp Lys Glu Lys His Val

35 40 45

Arg Ala Ser Glu Glu His Val Lys Leu Ser Glu Glu His Leu Arg Ile

50 55 60

Ser Arg Glu Ile Val Lys Ile Leu Glu Lys Ala Val Tyr Ser Thr Arg

65 70 75 80

<210> 463

<400> 463

000

<210> 464

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 464

Asp Glu Asp Asp Glu Leu Glu Arg Leu Leu Arg Glu Tyr His Arg Val

1 5 10 15

Leu Arg Glu Tyr Glu Lys Leu Leu Glu Glu Leu Arg Arg Leu Tyr Glu

20 25 30

Glu Tyr Lys Arg Gly Glu Val Ser Glu Glu Glu Ser Asp Arg Ile Leu
35 40 45
Arg Glu Ile Lys Glu Ile Leu Asp Lys Ser Glu Arg Leu Trp Asp Leu
50 55 60
Ser Glu Glu Val Trp Arg Thr Leu Leu Tyr Gln Ala Glu
65 70 75

<210> 465

<400> 465

000

<210> 466

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 466

Asp Asp Glu Glu Glu Asp Lys Arg Leu Leu Glu Glu Val Lys Arg Ser
1 5 10 15
Leu Asp Thr Asp Glu Arg Ile Leu Glu Lys Leu Arg His Ser Leu Glu
20 25 30
Arg Gln Leu Glu Asp Val Asp Lys Asp Glu Asp Ser Arg Arg Val Leu
35 40 45
Arg Glu Leu Asp Glu Ile Thr Lys Arg Ser Arg Glu Val Val Lys Arg
50 55 60

Leu Arg Lys Leu Ala Tyr Glu Ser Lys
65 70

<210> 467

<400> 467

000

<210> 468

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 468

Pro Ser Lys Glu Tyr Gln Glu Lys Ser Ala Glu Arg Gln Lys Glu Leu

1 5 10 15

Leu His Glu Tyr Glu Lys Leu Val Arg His Leu Arg Glu Leu Val Glu

20 25 30

Lys Leu Gln Arg Arg Glu Leu Asp Lys Glu Glu Val Leu Arg Arg Leu

35 40 45

Val Glu Ile Leu Glu Arg Leu Lys Asp Leu His Lys Lys Ile Glu Asp

50 55 60

Ala His Arg Lys Asn Glu Glu Ala His Lys Glu Asn Lys

65 70 75

<210> 469

<400> 469

000

<210> 470

<211> 75

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 470

Pro Lys Glu Glu Ser Val Glu Glu Leu Lys Arg Val Ile Asp Lys His

1 5 10 15

Glu Glu Ile Leu Arg Glu Leu Lys Arg Val Leu Glu Glu His Glu Arg

20 25 30

Val Ser His Asp Glu Asp Glu Asn Glu Leu Arg Arg Ser Leu Glu Arg

35 40 45

Leu Lys His Ile Leu Asp Arg Leu His Glu Ser Leu Lys Glu Leu His

50 55 60

Glu Leu Leu Lys Lys Asn Glu Tyr Thr Glu Arg

65 70 75

<210> 471

<400> 471

000

<210> 472

<211> 70

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 472

Asp Glu Glu Tyr Val Thr Arg Ser Gln Arg Arg Leu Lys Arg Leu Leu
1 5 10 15

Glu Glu Tyr Ile Lys Val Val Glu Glu His Ala Arg Leu Val Glu Arg
20 25 30

Asn Glu Arg Asp Asp Lys Glu Leu Lys Arg Ser Ile Asp Glu Leu Asp
35 40 45

Lys Leu Thr Lys Glu Leu Leu Glu Leu Val Lys Arg Tyr Lys Glu Leu
50 55 60

Val Asp Lys Thr Glu Thr
65 70

<210> 473

<400> 473

000

<210> 474

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 474

Arg Glu Glu Glu Leu Lys Glu Ser Ala Glu Glu Leu Glu Arg Ser Val
1 5 10 15

Arg Glu Leu Lys Lys Glu Ala Asp Lys Tyr Lys Glu Glu Val Asp Arg
20 25 30

Leu His Tyr Arg Gly Lys Val Asp Lys Asp Trp Val Arg Val Val Glu

35 40 45

Lys Leu Ile Lys Leu Val Glu Glu His Leu Glu Leu Ile Arg Glu His

50 55 60

Leu Glu Leu Leu Lys Glu Glu Arg Arg

65 70

<210> 475

<400> 475

000

<210> 476

<211> 76

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 476

Asp Lys Asp Glu Arg Gln Glu Arg Leu Asn Glu Glu Ser Asp Lys Ser

1 5 10 15

Asn Glu Glu Ser Glu Arg Ser Asn Arg Glu Ser Glu Glu Leu Asn Arg

20 25 30

Arg Ala Arg Gly Pro Asn Asp Glu Lys Glu Leu Gln Glu Ile Leu Asp

35 40 45

Arg His Leu Glu Leu Leu Glu Arg Asn Gln Arg Leu Leu Asp Glu Asn

50 55 60

Lys Glu Ile Leu Arg Glu Ser Gln Tyr Leu Asn Asp

65 70 75

<210> 477

<400> 477

000

<210> 478

<211> 73

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 478

Glu Ser Glu Tyr Thr Gln Glu Glu Ile Leu Glu Leu Leu Lys Glu Ser
1 5 10 15
Ile Lys Leu Leu Arg Glu Ile Leu Arg Leu Leu Glu Glu Ser Glu Glu
20 25 30
Leu Trp Arg Arg Glu Asn Thr Lys Ser Glu Arg Ser Glu Glu Ile Lys

35 40 45
Glu Arg Ala Lys Glu Ala Ile Lys Arg Ser Glu Glu Ile Leu Glu Arg
50 55 60
Val Lys Arg Leu Ser Asp His Ser Arg
65 70
<210> 479
<400> 479
000
<210> 480
<211> 78
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 480
Pro Glu Lys Tyr Leu Ile Lys Thr Gln Glu Glu Leu Leu Arg Arg His
1 5 10 15

Ala Glu Ile Leu Glu Asp Leu Ile Arg Lys Val Glu Arg Gln Val Asp
20 25 30
Leu Arg Arg Lys Val Asp Glu Arg Asp Glu Asp Leu Lys Arg Glu Leu
35 40 45
Glu Arg Ser Leu Arg Glu Leu Glu Arg Leu Val Arg Glu Ser Ser Arg
50 55 60
Leu Val Glu Glu Ile Arg Glu Leu Ser Lys Glu Ile Lys Arg
65 70 75

<210> 481
<400> 481
000

<210> 482

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 482

Glu Lys Glu Tyr Ile Glu Lys Leu Ser Arg Lys Ile Glu Glu Asp Ile
1 5 10 15

Arg Arg Ser Glu Glu Arg Ala Lys Asp Ser Glu Arg Leu Val Arg Arg
20 25 30

Leu Glu Glu Leu Ala Lys Arg Lys Arg Leu Asp Leu Asp Asp Val Leu
35 40 45

Arg Val Ala Glu Glu Asn Leu Glu Ile Leu Glu Asp Asn Leu Arg Ile
50 55 60

Leu Glu Glu Ile Leu Lys Glu Gln Asp Lys Ser Asn Arg
65 70 75

<210> 483

<400> 483

000

<210> 484

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 484

Asp His Glu Asp Val Val Arg Leu His Glu Asp Leu Val Arg Lys Gln
1 5 10 15

Glu Asp Ala Arg Arg Val Leu Glu Glu Ile Val Arg Leu Ala Glu Glu
20 25 30

Ile Val Glu Val Ile Lys Lys Asp Glu Lys Asp Lys Asp Arg Val Thr
35 40 45

Arg Leu Val Glu Glu Ile Glu Lys Leu Val Glu Glu Tyr Lys Lys Lys
50 55 60

Val Asp Glu Met Arg Lys Ile Ser Asp Glu Ile Lys Tyr Arg Ser Arg
65 70 75 80

<210> 485
<400> 485
000
<210> 486
<211> 77
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 486
Arg Glu Asp Glu Glu Leu Glu Glu Glu Ile Asp Arg Ile Arg Gln Met
1 5 10 15
Val Glu Glu Tyr Glu Glu Leu Val Lys Glu Tyr Glu Glu Leu Thr Glu
20 25 30
Lys Tyr Lys Gln Gly Lys Val Asp Lys Glu Glu Ser Lys Lys Ile Ile
35 40 45

Glu Lys Ser Glu Arg Leu Leu Asp Leu Ser Gln Asp Ala Val Arg Lys
50 55 60
Val Lys Glu Ile Ile Arg Arg Ile Leu Tyr Thr Asn Arg
65 70 75
<210> 487
<400> 487
000
<210> 488
<211> 75
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 488
Pro Leu Glu Glu Ile Leu Lys Ile Gln Arg Arg Ile Asn Lys Ile Gln
1 5 10 15

Asp Asp Ile Asn Lys Ile Leu His Glu Ile Leu Arg Met Gln Glu Lys
20 25 30
Leu Asn Arg Ser Ser Asp Lys Asp Glu Val Glu Glu Ser Leu Arg Arg
35 40 45
Ile Arg Glu Leu Ile Lys Arg Ile Lys Asp Leu Ser Lys Glu Ile Glu
50 55 60
Asp Leu Ser Arg Glu Val Lys Tyr Arg Thr Thr
65 70 75

<210> 489

<400> 489

000

<210> 490

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 490

Asp Glu Asp Glu Thr Ser Tyr Arg Ile Leu Glu Leu Leu Arg Glu Ile
1 5 10 15
Val Arg Ala Ser Arg Glu Leu Ile Arg Leu Ser Glu Glu Leu Leu Glu
20 25 30
Val Ala Arg Arg Asp Asp Lys Asp Glu Thr Val Leu Glu Thr Leu Ile
35 40 45

Arg Glu Tyr Lys Glu Leu Leu Asp Arg Tyr Arg Arg Leu Ile Glu Glu
50 55 60
Leu Thr Arg Leu Val Glu Glu Tyr Glu Glu Arg Ser Arg
65 70 75

<210> 491

<400> 491

000

<210> 492

<211> 80

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 492

Asp Glu Glu Glu Leu Asn Arg Glu Leu Leu Glu Lys Ser Lys Arg Leu
1 5 10 15

Val Asp Ile Asn Arg Asp Ile Ile Arg Thr Ala Gln Glu Leu Ile Glu
20 25 30

Met Leu Lys Asp Ser Lys Asp Gly Arg Val Asp Glu Asp Thr Lys Arg
35 40 45

Glu Leu Arg Asp Lys Leu Arg Lys Leu Glu Glu Lys Leu Glu Arg Val
50 55 60

Arg Glu Glu Leu Arg Lys Tyr Glu Glu Leu Leu Arg Tyr Val Gln Arg
65 70 75 80

<210> 493

<400> 493

000

<210> 494

<211> 77

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 494

Asp Glu Glu Asp Val Leu Tyr His Leu Arg Glu Leu Leu Glu Glu Leu
1 5 10 15

Lys Arg Val Ser Asp Asp Tyr Glu Arg Leu Val Arg Glu Ile Lys Glu
20 25 30

Thr Ser Glu Arg Lys Asp Arg Asp Thr Lys Glu Asn Lys Asp Met Leu
35 40 45

Asp Glu Leu Val Lys Ala His Arg Glu Gln Glu Lys Leu Leu Glu Arg
50 55 60

Leu Val Arg Leu Leu Glu Glu Leu Phe Glu Arg Lys Arg
65 70 75