



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 등록특허공보(B1)

(45) 공고일자 2022년06월28일
(11) 등록번호 10-2414120
(24) 등록일자 2022년06월23일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/54 (2006.01) A61K 38/20 (2006.01)
A61K 47/65 (2017.01) A61K 47/68 (2017.01)
A61P 35/00 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/54 (2013.01)
A61K 38/20 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7005850
(22) 출원일자(국제) 2018년08월03일
심사청구일자 2021년08월03일
(85) 번역문제출일자 2020년02월27일
(65) 공개번호 10-2020-0035291
(43) 공개일자 2020년04월02일
(86) 국제출원번호 PCT/US2018/045105
(87) 국제공개번호 WO 2019/028316
국제공개일자 2019년02월07일
(30) 우선권주장
62/540,692 2017년08월03일 미국(US)
62/616,733 2018년01월12일 미국(US)
(56) 선행기술조사문헌
JP2015500796 A
(뒷면에 계속)

(73) 특허권자
암젠 인크
미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원
암젠 센터 드라이브
(72) 발명자
알리 칼리드 엠.케이.제트.
미국, 캘리포니아 91320, 사우전드 오크스, 원 암
젠 센터 드라이브
아그라왈 니라즈 자그디쉬
미국, 캘리포니아 91320, 사우전드 오크스, 원 암
젠 센터 드라이브
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 21 항

심사관 : 김수진

(54) 발명의 명칭 인터류킨-21 뮤테인 및 치료 방법

(57) 요약

질병을 치료하는 방법에서 사용하기 위한 IL-21 뮤테인 및 이를 포함하는 융합 단백질이 본원에서 제공된다. 관련 컨주게이트, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 약학 조성물 및 키트가 또한 본원에서 제공된다. IL-21 뮤테인 및 이를 포함하는 융합 단백질을 제조하는 방법뿐만 아니라 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법이 본 개시에 의해 제공된다. PD-1 항원-결합 단백질이 추가로 제공된다.

(52) CPC특허분류

A61K 47/65 (2017.08)

A61K 47/6813 (2017.08)

A61P 35/00 (2018.01)

(72) 발명자

칸난 구나세카란

미국, 캘리포니아 91320, 사우전드 오크스, 원 암
젠 센터 드라이브

폴츠 이안

미국, 캘리포니아 91320, 사우전드 오크스, 원 암
젠 센터 드라이브

왕 줄룬

미국, 캘리포니아 91320, 사우전드 오크스, 원 암
젠 센터 드라이브

베이츠 다렌

미국, 캘리포니아 91320, 사우전드 오크스, 원 암
젠 센터 드라이브

목 마리사

미국, 캘리포니아 91320, 사우전드 오크스, 원 암
젠 센터 드라이브

타케나카 순세케

미국, 캘리포니아 91320, 사우전드 오크스, 원 암
젠 센터 드라이브

(56) 선행기술조사문헌

W02010103038 A1*

KR1020140101744 A*

W02013169693 A1

W02015000585 A1

US20170174779 A1

CN1513993 A

*는 심사관에 의하여 인용된 문헌

명세서

청구범위

청구항 1

SEQ ID NO: 237, 238, 241, 또는 244의 IL-21 뮤테인 및 항-PD-1 항체를 포함하는 컨주게이트.

청구항 2

삭제

청구항 3

삭제

청구항 4

삭제

청구항 5

삭제

청구항 6

삭제

청구항 7

삭제

청구항 8

삭제

청구항 9

삭제

청구항 10

삭제

청구항 11

삭제

청구항 12

삭제

청구항 13

삭제

청구항 14

삭제

청구항 15

삭제

청구항 16

제1항에 있어서, 상기 IL-21 뮤테인이 항체의 Fc에 직접 부착되는 컨주게이트.

청구항 17

제1항에 있어서, 상기 IL-21 뮤테인이 링커를 통해 항체의 Fc에 부착되는 컨주게이트.

청구항 18

제16항에 있어서, 상기 컨주게이트가 단일 IL-21 뮤테인을 포함하며, 상기 단일 IL-21 뮤테인은 2개의 항체 중쇄 중 하나의 C-말단에 결합되는 컨주게이트.

청구항 19

제16항에 있어서, 상기 컨주게이트가 2개의 IL-21 뮤테인을 포함하며, 제1 IL-21 뮤테인이 제1 항체 중쇄의 C-말단에 결합되고, 제2 IL-21 뮤테인이 제2 항체 중쇄의 C-말단에 결합되는, 컨주게이트.

청구항 20

제19항에 있어서, 상기 제1 IL-21 뮤테인과 상기 제2 IL-21 뮤테인이 동일한 아미노산 서열을 갖는 컨주게이트.

청구항 21

제19항에 있어서, 상기 제1 IL-21 뮤테인과 상기 제2 IL-21 뮤테인이 상이한 아미노산 서열을 갖는 컨주게이트.

청구항 22

삭제

청구항 23

삭제

청구항 24

삭제

청구항 25

제1항에 있어서, 상기 컨주게이트가 IL-21 뮤테인 및 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질인 컨주게이트.

청구항 26

삭제

청구항 27

삭제

청구항 28

제25항에 있어서, 상기 융합 단백질이

(i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄, 및

2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 499 또는 519의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는

(ii) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄,

SEQ ID NO: 501-503 중 어느 하나의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄, 및

SEQ ID NO: 556-558 중 어느 하나의 중쇄를 포함하는, 중쇄; 또는

- (iii) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄, 및
2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 508 및 511 중 어느 하나의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (iv) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄,
SEQ ID NO: 513-515 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄, 및
SEQ ID NO: 559-561 중 어느 하나의 아미노산 서열을 포함하는, 중쇄; 또는
- (v) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및
2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 499 또는 519의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (vi) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄,
SEQ ID NO: 501-503 중 어느 하나의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄, 및
SEQ ID NO: 556-558 중 어느 하나의 중쇄를 포함하는, 중쇄; 또는
- (vii) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및
2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 508 및 511 중 어느 하나의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (viii) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄,
SEQ ID NO: 513-515 중 어느 하나의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄, 및
SEQ ID NO: 559-561 중 어느 하나의 중쇄를 포함하는, 중쇄; 또는
- (ix) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 391의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및
2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 499 또는 519의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (x) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 391의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄,
SEQ ID NO: 501-503 중 어느 하나의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄, 및
SEQ ID NO: 556-558 중 어느 하나의 중쇄를 포함하는, 중쇄; 또는
- (xi) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 371의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및
2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 508 및 511 중 어느 하나의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (xii) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 371의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄,
SEQ ID NO: 513-515 중 어느 하나의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄, 및
SEQ ID NO: 559-561 중 어느 하나의 중쇄를 포함하는, 중쇄
를 포함하는, 컨주게이트.

청구항 29

제1항에 있어서, 상기 컨주게이트가 IL-21 뮤테인 및 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 융합 단백질이

- (i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 385, 386 및 387의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC CDR1, LC CDR2,

및 LC CDR3을 포함하는, 2개의 경쇄;

(ii) 2개의 중쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 382, 383, 및 384의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함하는, 2개의 중쇄; 및

(iii) SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 뮤테인으로서, 여기서 IL-21은 항체 중쇄 중 하나에 융합된, IL-21 뮤테인

을 포함하는, 컨주게이트.

청구항 30

제29항에 있어서, 각각의 경쇄가 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함하고, 각각의 중쇄가 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역을 포함하는, 컨주게이트.

청구항 31

제1항에 있어서, 상기 컨주게이트가 IL-21 뮤테인 및 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 융합 단백질이

(i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄;

(ii) SEQ ID NO: 556의 중쇄를 포함하는 하나의 중쇄; 및

(iii) SEQ ID NO: 501의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 하나의 중쇄를 포함하는, 컨주게이트.

청구항 32

제1항에 있어서, 상기 컨주게이트가 IL-21 뮤테인 및 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질이고,

(a) 상기 융합 단백질이

(i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄;

(ii) SEQ ID NO: 556의 중쇄를 포함하는, 하나의 중쇄, 및

(iii) SEQ ID NO: 501의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 하나의 중쇄를 포함하거나, 또는

(b) 상기 융합 단백질이

(i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 391의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄;

(ii) SEQ ID NO: 556의 중쇄를 포함하는, 하나의 중쇄, 및

(iii) SEQ ID NO: 501의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 하나의 중쇄를 포함하는, 컨주게이트.

청구항 33

제1항에 있어서, 상기 컨주게이트가 IL-21 뮤테인 및 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 융합 단백질이

(i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄, 및

2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 499의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는

(ii) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및

2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 499의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의

중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는

(iii) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 391의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및

2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 499의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는

(iv) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄, 및

2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 519의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는

(v) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및

2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 519의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는

(vi) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 391의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및

2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 519의 아미노산 서열을 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물

을 포함하는, 컨주게이트.

청구항 34

제1항에 있어서, 상기 컨주게이트가 IL-21 뮤테인 및 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 융합 단백질이

(i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 365, 366, 및 367의 아미노산 서열을 각각 포함하는 LC CDR1, LC CDR2, 및 LC CDR3을 포함하는, 2개의 경쇄;

(ii) 2개의 중쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 362, 363, 및 364의 아미노산 서열을 각각 포함하는 HC CDR1, HC CDR2, 및 HC CDR3을 포함하는, 2개의 중쇄; 및

(iii) SEQ ID NO: 244의 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 뮤테인으로서, 여기서 IL-21은 항체 중쇄 중 하나에 융합된, IL-21 뮤테인

을 포함하는, 컨주게이트.

청구항 35

제34항에 있어서, 각각의 경쇄가 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함하고, 각각의 중쇄가 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역을 포함하는, 컨주게이트.

청구항 36

제1항에 있어서, 상기 컨주게이트가 IL-21 뮤테인 및 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질이고,

(a) 상기 융합 단백질이

(i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄;

(ii) SEQ ID NO: 559의 중쇄를 포함하는, 하나의 중쇄, 및

(iii) SEQ ID NO: 513의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 하나의 중쇄를 포함하거나, 또는

(b) 상기 융합 단백질이

(i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄;

- (ii) SEQ ID NO: 559의 중쇄를 포함하는, 하나의 중쇄, 및
- (iii) SEQ ID NO: 513의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 하나의 중쇄를 포함하거나, 또는
- (c) 상기 융합 단백질이
 - (i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 371의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄;
 - (ii) SEQ ID NO: 559의 중쇄를 포함하는, 하나의 중쇄, 및
 - (iii) SEQ ID NO: 513의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, IL-21 뮤테인에 융합된 하나의 중쇄를 포함하는, 컨주게이트.

청구항 37

제1항에 있어서, 상기 컨주게이트가 IL-21 뮤테인 및 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질이고, 상기 융합 단백질이

- (i) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄, 및 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 508의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (ii) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 508의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (iii) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 371의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 508의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (iv) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함하는, 2개의 경쇄, 및 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 511의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (v) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 511의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물; 또는
- (vi) 2개의 경쇄로서, 각각이 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 371의 경쇄 불변 영역을 포함하는, 2개의 경쇄, 및 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물로서, 각각이 SEQ ID NO: 511의 IL-21 뮤테인에 융합된 중쇄를 포함하는, 2개의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물을 포함하는, 컨주게이트.

청구항 38

제1항, 제16항 내지 제21항, 제25항, 및 제28항 내지 제37항 중 어느 한 항의 컨주게이트 및 용기를 포함하는, 종양의 치료에 사용하기 위한 키트.

청구항 39

제1항, 제16항 내지 제21항, 제25항, 및 제28항 내지 제37항 중 어느 한 항의 컨주게이트, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는, 종양의 치료에 사용하기 위한 약학 조성물.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 종양이 고형 종양인 약학 조성물.

청구항 41

삭제

청구항 42

삭제

청구항 43

삭제

청구항 44

삭제

청구항 45

삭제

청구항 46

삭제

청구항 47

삭제

청구항 48

삭제

청구항 49

삭제

청구항 50

삭제

청구항 51

삭제

청구항 52

삭제

청구항 53

삭제

청구항 54

삭제

청구항 55

삭제

청구항 56

삭제

청구항 57

삭제

청구항 58

삭제

청구항 59

삭제

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원에 대한 교차 참조

[0002] 2017년 8월 3일 출원된 미국 가특허출원 제62/540,692호, 및 2018년 1월 12일 출원된 미국 가특허출원 제 62/616,733호의 35 U.S.C. § 119(e) 하의 이익이 본 명세서에 의해 주장되며, 이의 개시내용은 본 명세서에 참조로서 포함된다.

[0003] 전자적으로 제출된 자료의 참조에 의한 포함

[0004] 본 명세서와 동시에 제출되어 다음과 같이 확인된 컴퓨터 판독 가능한 뉴클레오타이드/아미노산 서열 목록은 그 전체가 참조로서 포함된다: 파일명 "51633_Seqlisting.txt"의 975,000킬로바이트 아스키(텍스트) 파일; 2018년 7월 25일 생성.

배경 기술

[0005] PD-1/PD-L1 축은 암에서 T 세포 면역 반응의 억제에 관여된다. 상기 경로의 길항제는 여러 고형 종양 적응증에 걸쳐 임상적으로 검증되었다. 니볼루맙 및 펌브롤리주맙은 PD-1 경로를 표적으로 하는 2개의 억제제로, 각각 전 이성 흑색종의 치료를 위해 미국 식약처(FDA)에 의해 승인받았다. 최근, 연구자들은 다른 종양 유형 환경에서 체크포인트 억제 패러다임을 평가하였다. 일부 진전이 있었으나, 체크포인트 억제 치료법은 여전히 다른 암 치료 옵션의 그늘에 있다.

[0006] 다른 제제와 조합된 체크포인트 억제제의 연구는 진행 중이거나 최근에 완료되었다. 니볼루맙 및 예를 들어, CTLA-4 수용체 차단 항체인 이필리무맙의 조합이 절제 불가능한 III 또는 IV기 흑색종을 갖는 환자에 대한 III 상 임상 시험에서 평가되었다. 상기 연구에서, 완전 반응을 달성한 환자 백분율은 니볼루맙 및 이필리무맙의 조합을 수여받은 환자들에서 가장 높아서, 어느 한 약물만을 수여받은 군에서의 환자가 나타내는 결과를 능가하였다. 다른 조합도 최근 탐색되고 있다.

[0007] 인터류킨-21(IL-21)은 선천성 및 적응 면역 세포 모두의 활성을 조절하는 T 세포 유래 다표현형 발현 사이토카인이다. IL-21은 T 세포 생존 및 효과기 기능을 강화할 수 있다. 이것이 자가면역 질병 및 염증성 질병의 발생을 야기하는 염증성 반응에 대해 주요 효과를 발휘하는 것에 부가하여 항-종양 및 항-바이러스 반응에서 핵심 역할을 담당하므로, IL-21은 몇몇 치료법을 위해 매력적인 표적이었다.

[0008] 그러나, IL-21-기반 치료법의 개발은 복잡하였다. 연구는 IL-21 작용의 증강, 또는 혼동스럽게는 억제가 치료 효과로 이어짐을 나타내는 연구에 의해 복잡해졌다. IL-21 수용체(IL-21R)의 광범위한 발현에 기인하여 추가 난제가 존재한다. IL-21R은 T 세포뿐만 아니라 B 세포, NK 세포 및 골수 세포에서도 발현된다. 따라서, 백혈구에서 광범위한 IL-21 활성화를 제한하고 독성에 대한 가능성을 회피하기 위해 주의를 기울여야 한다. IL-21 신호 전달의 제한은 균형잡히고 선택적이어야 한다. IL-21의 효과 유발은 적절한 시간 및 장소에서 일어나도록 설계되어야 한다.

[0009] 실제로, 모든 성공, 특히 단독치료법으로서 또는 체크포인트 억제제와 조합된 IL-21 모이어티로의 임상적 성공

은 약화되었다. 따라서, IL-21 모이어티를 체크포인트 억제제와 조합하는 방식을 포함하여, IL-21을 이용하는 치료 방식에 대한 필요성이 남아있다. 또한 면역 체크포인트 억제제와 조합된 IL-21 치료법에 대한 필요성이 남아있다.

발명의 내용

발명의 내용

본 개시는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 뮤테인을 제공하며, 여기서 SEQ ID NO: 2는 QGQDX HMXXM XXXXX XVDXL KNXVN DLVPE FLPAP EDVET NCEWS AFSCF QKAQL KSANT GNNEX XIXXX XXXLX XXXXX TNAGR RQKHR LTCPS CDSYE KKPPK EFLXX FXXLL XXMXQ QHXSS RTHGS EDS(SEQ ID NO: 2)이고, 식 중 X는 임의의 아미노산이고, IL-21 뮤테인 아미노산 서열은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 1개 아미노산이 상이하다.

따라서, 하나의 양태에서, 본 개시는 또한 SEQ ID NO: 1로 본원에서 제공된, 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비 하나의 아미노산 치환만을 포함하는 IL-21 뮤테인을 제공한다. 예시적인 양태에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, 또는 123으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에 배치된다.

본 개시는 또한 SEQ ID NO: 1 대비 2개의 아미노산 치환만을 포함하는 IL-21 뮤테인을 제공한다. 예시적인 양태에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라, 5, 9, 15, 70, 71, 72, 73, 및 76으로 구성되는 군으로부터 선택되는 2개의 아미노산 위치에 배치된다.

예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 IL-21 수용체에 대한 야생형 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 IL-21 수용체(IL-21R)에 결합한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 약 0.04 nM 이상의 K_D 로 인간 IL-21R에 결합한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 약 0.055 nM 이상의 K_D 로 게잡이원숭이 IL-21R에 결합한다.

본 개시는 또한 이중성 모이어티에 결합된 본 개시의 IL-21 뮤테인을 포함하는 컨주게이트를 제공한다. 예시적인 양태에서, 컨주게이트가 융합 단백질이도록 이중성 모이어티는 폴리펩타이드이다. 따라서, 본 개시는 본 개시의 IL-21 뮤테인을 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 항원-결합 단백질, 예컨대 항체, 또는 이의 항원 결합 항체 단편에 결합된 본 개시의 IL-21 뮤테인을 포함한다.

특정 구현예에서, 융합 단백질은 본 개시의 PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체)에 결합된 IL-21 뮤테인을 포함한다.

본 개시는 또한 PD-1 항원-결합 단백질 및 PD-1 항원-결합 단백질을 포함하는 컨주게이트 및 융합 단백질을 제공한다.

본 개시는 추가로 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체), 또는 IL-21 뮤테인 및 PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체)을 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 예시적인 양태에서, 핵산 분자는 본 개시의 컨주게이트 또는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 본 개시의 핵산을 포함하는 벡터 및 본 개시의 핵산을 포함하는 숙주 세포가 추가로 본원에서 제공된다.

본 개시는 추가로 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체), 컨주게이트, 융합 단백질(예컨대, IL-21 뮤테인 및 PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체)을 포함하는 융합 단백질), 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포, 또는 이의 조합을 포함하는 키트를 제공한다.

본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체), 컨주게이트, 융합 단백질(예컨대, IL-21 뮤테인 및 PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체)을 포함하는 융합 단백질), 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포, 또는 이의 조합을 포함하는 약학 조성물이 본원에서 제공된다.

IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체), 및 IL-21 뮤테인 및 PD-1 항원-결합 단백질을(예컨대, PD-1 항원-결합 항체)을 포함하는 융합 단백질을 제조하는 방법이 본원에서 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 본 개시의 숙주 세포를 배양하여 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체), 또는 IL-21 뮤테인 및 PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체)을 포함하는 융합 단백질을 발현하는 단계, 및 발현된 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체), 또는 IL-21

뮤테인 및 PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, PD-1 항원-결합 항체)을 포함하는 융합 단백질을 수확하는 단계를 포함한다.

[0022] 치료 방법이 또한 본 개시에 의해 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 대상체를 치료하기 위한 유효량으로 본 개시의 약학 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법이다. 예시적인 양태에서, 대상체는 종양(예컨대, 고형 종양, 혈액 종양, 또는 림프 종양)을 가지며 약학 조성물은 대상체에서 종양을 치료하기 위한 유효량으로 대상체에 투여된다. 다른 예시적인 양태에서, 종양은 비-소세포 폐암(NSCLC)(예컨대, III 또는 IV기 NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두부경부암, 신장암, 유방암, 흑색종, 난소암, 간암, 췌장암, 결장암, 전립샘암, 위암, 방광암, 간세포 암종, 높은 미세위성 불안정성을 갖는 암(즉, 고-MSI 암), 림프종 또는 백혈병이다.

도면의 간단한 설명

[0023] 도 1a는 시간(일수)의 함수로서 CT26/3E5 결장 암종 세포가 임플란트된 BALB/c 마우스의 종양 부피(mm³) 그래프를 나타낸다. 12일차에, 종양을 측정하였고 12, 15 및 18일차에 마우스에 300 µg 이소형 대조군 항체(mIgG1)의 복강내(IP) 주사를 제공하였다.

도 1b는 시간(일수)의 함수로서 CT26/3E5 결장 암종 세포가 임플란트된 BALB/c 마우스의 종양 부피(mm³) 그래프를 나타낸다. 12일차에, 종양을 측정하였고 12, 15 및 18일차에 마우스에 300 µg 항-PD-1 항체의 IP 주사를 제공하였다.

도 1c는 시간(일수)의 함수로서 CT26/3E5 결장 암종 세포가 임플란트된 BALB/c 마우스의 종양 부피(mm³) 그래프를 나타낸다. 12일차에, 종양을 측정하였고 마우스에 3주 동안 1주 3회 50 µg 재조합 무인 IL-21(rmIL-21)을 제공하였다. 투여는 33일차에 종료하였다.

도 1d는 시간(일수)의 함수로서 CT26/3E5 결장 암종 세포가 임플란트된 BALB/c 마우스의 종양 부피(mm³) 그래프를 나타낸다. 12일차에, 종양을 측정하였고 마우스에 12, 15 및 18일차에 300 µg 항-PD-1 항체 및 3주 동안 1주 3회 50 µg rmIL-21을 제공하였다. 투여는 33일차에 종료하였다.

도 2는 CT26/3E5 결장 암종 세포가 임플란트된 4개 군의 BALB/c 마우스의 생존% 그래프를 나타낸다. 군 1의 마우스에 12, 15 및 18일차에 300 µg 이소형 대조군 항체(mIgG1)의 복강내(IP) 주사를 제공하였다. 군 2의 마우스에 12, 15 및 18일차에 300 µg 항-PD-1 항체의 IP 주사를 제공하였다. 군 3의 마우스에 3주 동안 1주 3회 50 µg rmIL-21을 제공하였다. 군 4의 마우스에 12, 15 및 18일차에 300 µg 항-PD-1 항체 및 3주 동안 1주 3회 50 µg rmIL-21을 제공하였다. 항-PD-1 및 rmIL-21의 조합 투여는 단독치료법 rmIL-21 또는 항-PD-1에 비해 생존을 유의미하게 연장시킨다.

도 3은 IL-21 뮤테인에 융합된 차단 PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질(αPD-1:IL-21 뮤테인)의 작용 기전의 가설의 예시이다. 특정 이론에 구애받지 않고, 융합물은 CD8⁺ T 세포 상의 IL-21R에 결합하면서 동시에 PD-1 및 PD-L1 간 신호 전달을 차단하는 것으로 여겨진다.

도 4a는 IL-21 뮤테인 동종이량체에 융합된 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질의 예시이다. 융합 단백질은 링커를 갖지 않는다. 항체는 Fc-연합 효과기 결합 및 기능을 감소시키거나 제거하는 불변 영역(예컨대, Fc γ 수용체와 상호작용하는 능력이 없음(예컨대, SEFL2-2))을 포함할 수 있다.

도 4b는 IL-21 뮤테인 동종이량체에 융합된 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질의 예시이다. 융합 단백질은 항체의 중쇄 불변 영역 및 IL-21 뮤테인 간 GGGGS(G4S) 링커를 포함할 수 있다. 항체는 또한 SEFL2-2 개질을 포함할 수 있다.

도 4c는 IL-21 뮤테인 단량체에 융합된 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질의 예시이다. 융합 단백질은 항체의 중쇄 불변 영역 및 IL-21 뮤테인 간 G4S 링커를 포함할 수 있다. 항체 중쇄는 이종이량체 Fc 영역의 우선적 연합을 보조하기 위한 전하쌍 돌연변이(cpm; 예컨대, V1, V4, V103, 또는 V131)를 포함한다. 항체는 또한 SEFL2-2 개질을 포함할 수 있다.

도 5a는 (i) 재조합 인간 IL-21(rhIL-21) 단독(검은색 원을 갖는 실선), (ii) 항-PD-1 mAb 단독(검은색 다이아몬드를 갖는 실선), (iii) 링커 없이 IL-21 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 삼각형을 갖는 실선), (iv) 링커와 함께 IL-21 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(흰색 삼각형을 갖는 단속선), (v) 링커 없이 IL-21 단량체에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 사각형을 갖는 실선), 또는 (vi) 링커와 함께 IL-21 단량체에 융합된 항-

PD-1 mAb(흰색 사각형을 갖는 단속선)에 노출된 PD-1^{-ve} Hut78 T 세포에서의 STAT3 신호전달 그래프를 나타낸다.

도 5b는 (i) 재조합 인간 IL-21(rhIL-21) 단독(검은색 원을 갖는 실선), (ii) 항-PD-1 mAb 단독(검은색 다이아몬드를 갖는 실선), (iii) 링커 없이 IL-21 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 삼각형을 갖는 실선), (iv) 링커와 함께 IL-21 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(흰색 삼각형을 갖는 단속선), (v) 링커 없이 IL-21 단량체에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 사각형을 갖는 실선), 또는 (vi) 링커와 함께 IL-21 단량체에 융합된 항-PD-1 mAb(흰색 사각형을 갖는 단속선)에 노출된 PD-1^{+ve} Hut78 T 세포에서의 STAT3 신호전달 그래프를 나타낸다.

도 6은 저용량(250 μ g/kg) 또는 고용량(1000 μ g/kg)으로 6마리 동물에 정맥내 투여된 항-PD-1 mAb에 융합된 WT IL-21을 포함하는 동종이량체 융합 단백질의 혈청 농도 그래프를 나타낸다. IgG 항체 도메인(150 μ g/kg)은 대조군으로 이용하였다.

도 7은 IL-21R α 에 대해 감소된 친화도를 갖는 IL-21 뮤테인에 노출된 PD-1^{-ve} Hut78 세포(흰색 막대) 또는 PD-1^{+ve} Hut78 세포(검은색 막대)에 의한 IL-21 활성화의 감소 배율(rhIL-21 활성화 대비) 그래프를 나타낸다.

도 8은 IL-21R γ 에 대해 감소된 친화도를 갖는 IL-21 뮤테인에 노출된 PD-1^{-ve} Hut78 세포(흰색 막대) 또는 PD-1^{+ve} Hut78 세포(검은색 막대)에 의한 IL-21 활성화의 감소 배율(rhIL-21 활성화 대비) 그래프를 나타낸다.

도 9a는 (i) 재조합 인간 IL-21(rhIL-21) 단독(검은색 원을 갖는 실선), (ii) WT IL-21 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(흰색 원을 갖는 단속선), (iii) WT IL-21 단량체에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 원을 갖는 단속선), 및 (iv) IL-21 뮤테인 51 동종이량체(R65P)에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 삼각형을 갖는 점선)에 노출된 PD-1^{-ve} Hut78 T 세포에서의 STAT3 신호전달 그래프를 나타낸다.

도 9b는 (i) 재조합 인간 IL-21(rhIL-21) 단독(검은색 원을 갖는 실선), (ii) WT IL-21 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(흰색 원을 갖는 단속선), (iii) WT IL-21 단량체에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 원을 갖는 단속선), 및 (iv) IL-21 뮤테인 51 동종이량체(R65P)에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 삼각형을 갖는 점선)에 노출된 PD-1^{+ve} Hut78 T 세포에서의 STAT3 신호전달 그래프를 나타낸다.

도 10은 (i) IL-21 R76E 뮤테인 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 원을 갖는 점선), (ii) IL-21 R76A 뮤테인 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 삼각형을 갖는 단속선), (iii) IL-21 D15N 뮤테인 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(X를 갖는 단속선), (iv) 항-PD-1 항체(8.25 mg/kg; 흰색 다이아몬드를 갖는 단속선), 및 (v) WT IL-21 뮤테인 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb(검은색 사각형을 갖는 실선)를 포함하는 융합 단백질의 혈청 농도 그래프를 나타낸다.

도 11은 (i) 항-PD-1 항체(검은색 원을 갖는 실선), (ii) IL-21 R5Q/R76E 이중 뮤테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질(흰색 원을 갖는 단속선), (iii) 항-PD-1 mAb 및 rhIL-21의 조합(흰색 사각형을 갖는 점선), (iv) IL-21 R76E 단일 뮤테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질(검은색 사각형), (v) IgG 대조군(흰색 다이아몬드를 갖는 점선), 및 (vi) rhIL-21(흰색 삼각형을 갖는 파선)의 항체 농도의 함수로서 혼합 림프구 반응 세포에 의해 분비되는 IL-2(pg/ml) 그래프를 나타낸다.

도 12a는 (i) IL-21 R5E/R76A 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질(흰색 삼각형을 갖는 선), (ii) IgG1 대조군(검은색 다이아몬드를 갖는 점선), (iii) rhIL-21(흰색 사각형을 갖는 단속선), (iv) 항-PD-1 mAb(흰색 타원형을 갖는 실선), (v) rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합(검은색 타원형을 갖는 단속선), 또는 (vi) IL-21 R76E 단일 뮤테인을 포함하는 융합 단백질(흰색 다이아몬드를 갖는 선)에 노출된 세포의 STAT3 활성화의 평균 형광 세기(MFI) 대비 변화 배율 그래프를 나타낸다.

도 12b는 (i) IL-21 R5Q/R76E 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질(흰색 삼각형을 갖는 선), (ii) IgG1 대조군(검은색 다이아몬드를 갖는 점선), (iii) rhIL-21(흰색 사각형을 갖는 단속선), (iv) 항-PD-1 mAb(흰색 타원형을 갖는 실선), (v) rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합(검은색 타원형을 갖는 단속선), 또는 (vi) IL-21 R76E 단일 뮤테인을 포함하는 융합 단백질(흰색 다이아몬드를 갖는 선)에 노출된 세포의 STAT3 활성화의 MFI 대비 변화 배율 그래프를 나타낸다.

도 12c는 (i) IL-21 R9E/R76A 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질(흰색 삼각형을 갖는 선), (ii) IgG1 대조군(검은색 다이아몬드를 갖는 점선), (iii) rhIL-21(흰색 사각형을 갖는 단속선), (iv) 항-PD-1 mAb(흰색 타원형

을 갖는 실선), (v) rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합(검은색 타원형을 갖는 단속선), 또는 (vi) IL-21 R76E 단일 유테인을 포함하는 융합 단백질(흰색 다이아몬드를 갖는 선)에 노출된 세포의 STAT3 활성화의 MFI 대비 변화 배율 그래프를 나타낸다.

도 13a는 (i) rhIL-21(검은색 원을 갖는 실선), (ii) hIgG4 대조군 항체(흰색 원을 갖는 단속선), (iii) 항-PD-1 mAb(검은색 삼각형을 갖는 단속선), (iv) rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합(흰색 삼각형을 갖는 점선), 또는 (v) IL-21 R5E/R76A를 포함하는 융합 단백질(X를 갖는 파선)에 노출된 효과기 대 표적 세포 비(x-축) 대비 CTL에 의한 특이적 용해%(y-축)의 그래프를 나타낸다.

도 13b는 (i) rhIL-21(검은색 원을 갖는 실선), (ii) hIgG4 대조군 항체(흰색 원을 갖는 단속선), (iii) 항-PD-1 mAb(검은색 삼각형을 갖는 단속선), (iv) rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합(흰색 삼각형을 갖는 점선), 또는 (v) IL-21 R5Q/R76A를 포함하는 융합 단백질(X를 갖는 파선)에 노출된 CTL에 의한 특이적 용해% 그래프를 나타내기 위해 노출된 CTL에 의한 특이적 용해%의 그래프를 나타낸다.

도 13c는 (i) rhIL-21(검은색 원을 갖는 실선), (ii) hIgG4 대조군 항체(흰색 원을 갖는 단속선), (iii) 항-PD-1 mAb(검은색 삼각형을 갖는 단속선), (iv) rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합(흰색 삼각형을 갖는 점선), 또는 (v) IL-21 R9E/R76A를 포함하는 융합 단백질(X를 갖는 파선)에 노출된 CTL에 의한 특이적 용해%의 그래프를 나타낸다.

도 14는 (i) 항-PD-1 mAb(검은색 사각형을 갖는 실선), (ii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R5Q/R76E 동종이량체를 포함하는 융합 단백질(검은색 원을 갖는 실선), (iii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 동종이량체를 포함하는 융합 단백질(실선), (iv) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R5E/R76A 동종이량체를 포함하는 융합 단백질(X를 갖는 단속선), (v) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76A 동종이량체를 포함하는 융합 단백질(검은색 다이아몬드를 갖는 단속선), 또는 (vi) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 단량체를 포함하는 융합 단백질(검은색 삼각형을 갖는 실선)의 혈청 농도를 나타낸다.

도 15a는 세포 샘플채집(흰색 화살표) 및 투여(검은색 화살표)의 타임라인을 나타낸다.

도 15b는 (i) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 유테인을 포함하는 융합 단백질(수평선을 갖는 막대), (ii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 단일 유테인 단량체를 포함하는 융합 단백질(수직선을 갖는 막대), 또는 (iii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R5Q/R76E 이중 유테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질(흰색 막대)(각각 0일차에 투여됨)의 용량이 주어진 동물에서 7일차에 측정되는 PD-1⁺/CD4⁺ 세포에서의 변화 배율(-5일차 대비) 그래프를 나타낸다.

도 15c는 (i) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 유테인을 포함하는 융합 단백질(수평선을 갖는 막대), (ii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 단일 유테인 단량체를 포함하는 융합 단백질(수직선을 갖는 막대), 또는 (iii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R5Q/R76E 이중 유테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질(흰색 막대)(각각 0일차에 투여됨)의 용량이 주어진 동물에서 7일차에 측정되는 PD-1⁺/CD8⁺ 세포에서의 변화 배율(-5일차 대비) 그래프를 나타낸다.

도 15d는 (i) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 유테인을 포함하는 융합 단백질(수평선을 갖는 막대), (ii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 단일 유테인 단량체를 포함하는 융합 단백질(수직선을 갖는 막대), 또는 (iii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R5Q/R76E 이중 유테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질(흰색 막대)(제1 용량은 0일차에 제2 용량은 8일차에 투여됨)의 제1 용량이 주어진 동물에서 21일차에 측정되는 PD-1⁺/CD8⁺ 세포에서의 변화 배율(-5일차 대비) 그래프를 나타낸다.

도 16은 PD-1⁺/CD8⁺ 세포 상에서 PD-1 수용체 점유도(RO)의 함수로서 PD-1⁺/CD8⁺ 세포의 증식(-5일차 대비) 그래프를 나타낸다. IL-21 단일 돌연변이체(801, 802, 807, 및 808)를 파란색 원 내에 나타내며 IL-21 이중 돌연변이체(803, 804, 805, 및 806)를 분홍색 원에 나타낸다. 이들 데이터는 이중 돌연변이체의 더 우수한 약동학적 특성이 더 우수한 표적 커버율을 허용하며, PD-1+ 표적 집단의 증식에 의해 측정되는 더 우수한 약력학적 반응과 연관됨을 실증한다. 파란색 선은 단일 및 이중 돌연변이체 간 일반적 기술을 나타낸다.

도 17은 단일 돌연변이체 동종이량체 작제물(동물 801 및 802), 이중 돌연변이체 동종이량체 작제물(동물 803 ~ 806), 또는 단일 돌연변이체 단량체 작제물(동물 807 및 808)로 처리된 개별 동물의 플로우 그래프를 나타낸다. PD-1+ T 세포는 비-경쟁 또는 경쟁 검출 항체에 의해 검출되었다. 표적 커버율%는 경쟁 및 비-경쟁 PD-1 항체 간 비의 백분율로 계산된다. 데이터는 모든 작제물이 21일차에 반복 투여 후 강력한 표적 커버율을 실증함을 나타낸다.

도 18a는 10개의 상이한 항-PD-1 mAb 중 하나 및 IL-21 R5Q/R76E 뮤테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질에 노출된 PD-1^{-ve} Hut78 T 세포의 STAT3 활성의 변화 배율(rhIL-21 대비(검은색 X를 갖는 실선)) 그래프를 나타낸다. 10개의 항-PD-1 mAb에는 20A2.003(다이아몬드를 갖는 선), 20C1.006(빨간색 사각형), 20C1.009(삼각형을 갖는 선), 및 22D4.006(흰색 원을 갖는 선)이 포함되었다.

도 18b는 10개의 상이한 PD-1 mAb 중 하나 및 IL-21 R5Q/R76E 뮤테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질에 노출된 PD-1^{ve} Hut78 T 세포의 STAT3 활성의 변화 배율(rhIL-21 대비(검은색 X를 갖는 실선)) 그래프를 나타낸다. 10개의 항-PD-1 mAb에는 20A2.003(다이아몬드를 갖는 선), 20C1.006(빨간색 사각형), 20C1.009(삼각형을 갖는 선), 및 22D4.006(흰색 원을 갖는 선)이 포함되었다. 도 18a와 도 18b의 비교는 PD-1 표적화가 pSTAT3 신호전달을 위해 필요하였으며 상이한 항-PD-1 mAb에 융합되는 경우 뮤테인의 활성이 유사함을 나타낸다.

도 19a는 7개의 상이한 항-PD-1 mAb 중 하나 및 IL-21 R9E/R76A 뮤테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질에 노출된 PD-1^{-ve} Hut78 T 세포의 STAT3 활성의 변화 배율(rhIL-21 대비(검은색 X를 갖는 실선)) 그래프를 나타낸다. 7개의 항-PD-1 mAb에는 20A2.003(흰색 삼각형을 갖는 선), 20C1.006(흰색 사각형을 갖는 선), 20C1.009(흰색 다이아몬드를 갖는 선), 및 22D4.006(흰색 원을 갖는 선)이 포함되었다.

도 19b는 7개의 상이한 PD-1 mAb 중 하나 및 IL-21 R9E/R76A 뮤테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질에 노출된 PD-1^{ve} Hut78 T 세포의 STAT3 활성의 변화 배율(rhIL-21 대비(검은색 X를 갖는 실선)) 그래프를 나타낸다. 도 19a와 도 19b의 비교는 PD-1 표적화가 pSTAT3 신호전달을 위해 필요했으며 상이한 항-PD-1 mAb에 융합되는 경우 뮤테인의 활성이 유사함을 나타낸다. 7개의 항-PD-1 mAb에는 20A2.003(흰색 삼각형을 갖는 선), 20C1.006(흰색 사각형을 갖는 선), 20C1.009(흰색 다이아몬드를 갖는 선), 및 22D4.006(흰색 원을 갖는 선)이 포함되었다.

도 20a~20d는 몇몇 항-PD-1 mAb - IL-21 단량체 또는 이량체 이중 뮤테인 융합물로 관찰되는 pSTAT3 신호전달의 양을 나타낸다. 검은색 원을 갖는 실선(그래프 상부)은 rhIL-21이며; 흰색 원을 갖는 단속선(그래프 하부)은 IgG1 대조군이고; X를 갖는 선(그래프 하부)은 IgG2 대조군이고; 검은색 사각형을 갖는 점선(그래프 하부)은 IL-21 뮤테인 융합물에서 사용되는 22D4.006 항-PD-1 mAb(mAb로 나타냄; 즉, 융합물로 나타내지 않음)이고; 흰색 사각형을 갖는 단속선 및 흰색 다이아몬드를 갖는 점선(그래프 하부)은 대조군 항-PD-1 mAb이고; 나머지 선은 항-PD-1 mAb(22D4.006) - IL-21 단량체 또는 이량체 이중 뮤테인 융합물이고(다양한 전하쌍 돌연변이를 가짐), 여기서 이중 돌연변이체는 R5E/R76A; R9E/R76A; R5A/R76E 또는 R5Q/R76E이다. rhIL-21은 PD-1^{-ve} 및 PD-1^{ve} 세포 모두에서 활성을 실증하며, 단량체 및 동종이량체 이중 뮤테인 융합물은 PD-1^{-ve} 세포에서 pSTAT3(IL-21-기반) 활성을 실증할 수 없고, 단량체 및 동종이량체 이중 뮤테인 융합물은 PD-1^{ve} 세포에서 pSTAT3(IL-21-기반) 활성을 실증할 수 있다. 따라서, IL-21 이중 돌연변이체를 갖는 단량체 융합물은 PD-1^{-ve} 세포에서 유사한 수준의 IL-21 활성 약화 및 이의 대응부 이량체 융합물과 같이 PD-1^{ve} 세포에서 IL-21 활성 구제를 나타낸다. 도 20a 및 20b는 PD-1^{-ve} 세포 상에서 pSTAT3 검정의 중복 수행이다. 도 20c 및 20d는 PD-1^{ve} 세포 상에서 pSTAT3 검정의 중복 수행이다.

도 21a~21d는 도 20a~20d에서 평가된 것과 동일한 항-PD-1 mAb(22D4.006) - IL-21 단량체 또는 이량체 이중 뮤테인 융합물을 이용한 PD-1 리포터 유전자 검정(RGA; 도 21a 및 21b) 및 MLR 검정(도 21c 및 21d) 결과를 나타낸다. 도 21a~21d는 항-PD-1 mAb(22D4.006) - IL-21 단량체 및 이량체 이중 뮤테인 융합물이 PD-1 활성을 유도할 수 있음을 실증한다. 검은색 원을 갖는 실선(그래프 하부)은 rhIL-21이며; 흰색 원을 갖는 선(그래프 하부)은 IgG1 대조군이고; X를 갖는 선(그래프 하부)은 IgG2 대조군이고; 검은색 사각형을 갖는 단속선(그래프 상부)은 IL-21 뮤테인 융합물에서 사용되는 22D4.006 항-PD-1 mAb(mAb로 나타냄; 즉, 융합물로 나타내지 않음)이고; 흰색 사각형을 갖는 단속선 및 흰색 다이아몬드를 갖는 점선(그래프 상부)은 대조군 항-PD-1 mAb이고; 나머지 선은 항-PD-1 mAb - IL-21 단량체 또는 이량체 이중 뮤테인 융합물이다. 도 21a 및 21b는 PD-1 RGA 검정의 중복 수행이다. 도 20c 및 20d는 MLR 검정의 중복 수행이다.

도 22a~22d는 상이한 항-PD-1 mAb(20A2.003)가 항-PD-1 mAb - IL-21 단량체 및 이량체 이중 뮤테인 융합물에서 사용된 것을 제외하고, 도 20a~20d에서와 동일한 작제물을 평가하는 pSTAT3 검정 결과를 나타낸다. 도 22a~22d에서의 결과는 도 20a~20d에 나타난 것과 유사하다. 검은색 원을 갖는 실선(그래프 상부)은 rhIL-21이며; 흰색

원을 갖는 단속선(그래프 하부)은 IgG1 대조군이고; X를 갖는 선(그래프 하부)은 IgG2 대조군이고; 검은색 사각형을 갖는 점선(그래프 하부)은 IL-21 뮤테인 융합물에서 사용되는 20A2.003 항-PD-1 mAb(mAb로 나타냄; 즉, 융합물로 나타내지 않음)이고; 흰색 사각형을 갖는 단속선 및 흰색 다이아몬드를 갖는 점선(그래프 하부)은 대조군 항-PD-1 mAb이고; 나머지 선은 항-PD-1 mAb(20A2.003) - IL-21 단량체 또는 이량체 이중 뮤테인 융합물이고 (다양한 전하쌍 돌연변이를 가짐), 여기서 이중 돌연변이체는 R5E/R76A; R9E/R76A; R5A/R76E 또는 R5Q/R76E이다. 도 22a 및 22b는 PD-1^{-ve} 세포 상에서 pSTAT3 검정의 중복 수행이다. 도 22c 및 22d는 PD-1^{+ve} 세포 상에서 pSTAT3 검정의 중복 수행이다.

도 23a~23d는 상이한 항-PD-1 mAb(20A2.003)가 항-PD-1 mAb - IL-21 단량체 및 이량체 이중 뮤테인 융합물에서 사용된 것을 제외하고, 도 21a~21d에서와 동일한 작제물을 평가하는 PD-1 리포터 유전자 검정(도 23a 및 23b) 및 MLR 검정(도 23c 및 23d) 결과를 나타낸다. 도 23a~23d에서의 결과는 도 21a~21d에 나타난 것과 유사하다. 검은색 원을 갖는 실선(그래프 하부)은 rhIL-21이며; 흰색 원을 갖는 단속선(그래프 하부)은 IgG1 대조군이고; X를 갖는 선(그래프 하부)은 IgG2 대조군이고; 점선(그래프 상부)은 IL-21 뮤테인 융합물에서 사용되는 20A2.003 항-PD-1 mAb(mAb로 나타냄; 즉, 융합물로 나타내지 않음)이고; 흰색 사각형을 갖는 단속선 및 흰색 다이아몬드를 갖는 점선(그래프 상부)은 대조군 항-PD-1 mAb이고; 나머지 선은 항-PD-1 mAb(20A2.003) - IL-21 단량체 또는 이량체 이중 뮤테인 융합물이다. 도 23a 및 23b는 PD-1 RGA 검정의 중복 수행이다. 도 23c 및 23d는 MLR 검정의 중복 수행이다.

도 24는 mAb 농도의 함수로서 정제된 항-PD-1 항체의 NFAT/루시퍼라제 활성 그래프를 나타낸다.

도 25a는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체 [22D4.017]에 대한 노출 시 기준선 대비 Ki67+/CD3+/CD4+ 세포수의 변화 배율 그래프이다.

도 25b는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체 [22D4.017]에 대한 노출 시 기준선 대비 Ki67+/CD3+/CD8+ 세포수의 변화 배율 그래프이다.

도 25c는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체 [22D4.017]에 대한 노출 시 기준선 대비 pSTAT3+/CD3+/CD4+ 세포수의 변화 배율 그래프이다.

도 25d는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체 [22D4.017]에 대한 노출 시 기준선 대비 pSTAT3+/CD3+/CD8+ 세포수의 변화 배율 그래프이다.

도 25e는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체 [22D4.017]에 대한 노출 시 기준선 대비 CD3+/CD4+ 세포수의 변화 배율 그래프이다.

도 25f는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체 [22D4.017]에 대한 노출 시 기준선 대비 CD3+/CD8+ 세포수의 변화 배율 그래프이다.

도 25g는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체 [22D4.017]에 대한 노출 시 기준선 대비 PD-1+/CD3+/CD4+ 세포수의 변화 배율 그래프이다.

도 25h는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체 [22D4.017]에 대한 노출 시 기준선 대비 PD-1+/CD3+/CD8+ 세포수의 변화 배율 그래프이다.

도 25i는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체 [22D4.017]에 대한 72시간 노출 시 기준선 대비 혈청 퍼포린 양의 변화 배율 그래프이다.

도 25j는 융합 단백질[22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 또는 항-PD-1 항체[22D4.017]에 대한 72시간 노출 시 퍼포린의 배율 증가의 함수로서 기준선 대비 Ki67+ 세포%의 그래프이다.

도 26a는 인간 PD-1 항원에 대해 항체 22D4.017의 나타낸 K_D를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 26b는 인간 PD-1 항원에 대해 항체 20C1.009의 나타낸 K_D를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 26c는 인간 PD-1 항원에 대해 항체 20A2.003의 나타낸 K_D를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 26d는 인간 PD-1 항원에 대해 IgG1 항-PD-1 mAb의 나타낸 K_D 를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 26e는 인간 PD-1 항원에 대해 IgG4 PD-1 mAb의 나타낸 K_D 를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 26a는 cyno PD-1 항원에 대해 22D4.017의 나타낸 K_D 를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 26g는 cyno PD-1 항원에 대해 항체 20C1.009의 나타낸 K_D 를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 26h는 cyno PD-1 항원에 대해 항체 20A2.003의 나타낸 K_D 를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 26i는 cyno PD-1 항원에 대해 IgG1 항-PD-1 mAb의 나타낸 K_D 를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 26j는 cyno PD-1 항원에 대해 IgG4 항-PD-1 mAb의 나타낸 K_D 를 결정하기 위해 사용되는 시간(초)의 함수로서의 흡광도(nm) 그래프이다.

도 27은 항-PD-1 항체 22D4.017 및 20C1.009에 대한 온도의 함수로서의 C_p (kcal/몰/°C) 그래프이다.

도 28은 항-PD-1 항체 22D4.017 및 20C1.009에 대한 전단율에 대해 도시된 점도 그래프이다.

도 29a~29d는 (도 29a) PD-1 양성인 변이체 Hut78 T 세포주, (도 29b) TIGIT 양성인 변이체 Hut78 T 세포주, (도 29c) LAG3 양성인 변이체 Hut78 T 세포주, 및 (도 29d) PD-1, TIGIT 또는 LAG3을 내인성으로 발현하지 않는 모체 Hut78 T 세포주에서 항체 농도의 함수로서의 신호를 도시하는 일련의 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0024]

안전하고 유효한 방식으로, 특히 현재의 면역치료법 접근이 소수의 환자에서만 유효하며, 상당히 종종 예측 불가능한 독성을 가질 수 있다는 점의 견지에서, 암 세포에 대해 면역계를 이용할 수 있는 신규한 면역 강화 접근에 대한 필요성이 남아있다. 하나의 양태에서, 본원에서 개시된 조작된 친화도 약화 인터류킨-21 뮤테인에 융합된, PD-1/PD-L1 상호작용을 차단할 수 있는 PD-1 표적화 항체를 포함하는 신규한 클래스의 2기능적 융합 분자가 상기 필요성을 해결한다. 본원에서 기재된 항체/사이토카인 융합물은 사이토카인 치료제와 연관된 상당한 장벽을 극복하여, 특히 PD-1 표적화 방식으로 IL-21 사이토카인의 항체-유사 투여 및 선택적 전달을 허용한다. 항-PD-1 항체에 융합되는 경우, IL-21 뮤테인은 생체내 PD-1 발현 T 세포를 선택적으로 활성화하고 증식시킬 수 있다. 따라서, 본원에서 기재된 항체/사이토카인 융합물은 현재 임상 평가 중인 항-PD-1 치료제의 유용성을 개선하고 확장할 수 있다.

[0025]

사이토카인 및 공동-억제 수용체 작용제 또는 길항제의 조합은 독성 증분의 위험 및 복잡한 임상 시험 설계에 대한 필요성으로 인해 난제로 남아있다(예컨대, 문헌[Ott et al., *J Immunother Cancer* **5**, 16 (2017); 및 Hermel et al., *Cancer Metastasis Rev* **36**, 43-50 (2017)] 참고). 사이토카인에 관해, 면역 억제제를 야기할 수 있는 억제성 피드백 경로의 활성화 가능성이 또한 존재한다(예컨대, 문헌[Portielje et al., *Clin Cancer Res* **9**, 76-83 (2003); Wan et al., *Immunity* **38**, 514-527 (2013); 및 Mooradian et al., *Oncoimmunology* **7**, e1423172 (2018)] 참고). 인터류킨-21(IL-21)은 I형 사이토카인이며 암 치료를 위해 유망한 면역 치료제로서 도출된 공동 사이토카인 수용체 감마쇄(cg-쇄) 사이토카인 패밀리의 구성원이다. IL-21은 활성화된 CD4 T 세포 및 자연 살해 T(NKT) 세포에 의해 제조되며 공동 감마쇄와 연합되는 별도의 IL-21 수용체(IL-21R) 서브유닛으로 이루어진 이종이량체 수용체 복합체를 통해 신호를 전달한다(예컨대, 문헌[Spolski et al., *Nat Rev Drug Discov* **13**, 379-395 (2014)] 참고). IL-21R 복합체의 활성화는 JAK/STAT 신호전달 경로의 활성화를 야기한다. IL-21R은 T 및 B 림프구, 자연 살해(NK) 세포 및 골수 세포를 포함하는 조혈 세포에서 광범위하게 발현된다. 필수 성장 또는 분화 인자는 아니지만, IL-21은 NK 세포 및 활성화된 T 세포에 대한 강력한 미토젠 및 생존 인자이다. IL-21은 CD4(+) T 헬퍼 17(Th17)뿐만 아니라 여포 헬퍼 T 세포(Tfh)의 분화를 뒷받침할 수 있으며 조절 T 세포(Treg) 분화를 길항할 수 있다. 또한, IL-21은 CD8 T 세포의 생존을 강화할 수 있고 덜 활성화되지만

보다 지속적인 T 세포 표현형을 보존하여, 증강된 종양 및 바이러스 제어를 허용한다.

- [0026] 사이토카인 면역치료법의 어려운 양태는 면역 반응을 강화하기 위한 면역 세포의 활성화에 부가하여, 동일한 사이토카인이 역-조절 경로를 또한 활성화할 수 있다는 것이다. 예를 들어, IL-2 및 IFN γ 는 보호 면역 반응뿐만 아니라 조절 T 세포 반응 및 억제 경로(예컨대 PD-L1)를 각각 활성화할 수 있다. 수지상 세포(DC)에서, IL-21은 DC 성숙 및 활성화를 모두 억제할 수 있고, 통상적 DC의 아포토시스를 유도할 수 있고, 혼합 배양에서 T 세포 프라이밍을 강력히 억제할 수 있고, 관용성 유도에서 역할을 담당할 수 있다. 인간에서, IL-21은 몇몇 암 적응증에서 비-표적화 자유 사이토카인으로 평가되었으나, 유망한 전임상 데이터 및 초기 I상 임상 데이터에도 불구하고, 상기 접근의 개발은 II상 평가로 추가 진행되지 않았다(예컨대, 문헌[Thompson et al., *J Clin Oncol* **26**, 2034-2039 (2008); 및 Davis et al., *Clin Cancer Res* **15**, 2123-2129 (2009)] 참고). 보다 최근의 전임상 모델에서, 재조합 IL-21 사이토카인과 공동-억제 수용체 길항제(예컨대, 항-CTLA-4 및 항-PD-1)의 조합은 IL-21이 이들 치료의 유효성을 연장할 수 있음을 실증하였다. 현재 이러한 조합이 임상 평가 중이지만, 임상적 유효성은 아직 실증되지 않았다(Lewis et al., *Oncoimmunology* **7**, e1377873 (2017)).
- [0027] 이론에 의해 구애받지 않고, 본원에서 기재된 항체/사이토카인 융합물은 IL-21의 면역 강화 활성을 이용하고(독성 및 표적을 벗어난 면역 억제를 해결하기 위한 전제조건일 수 있음), 유효성을 최대화하고, 임상에서 투여 타당성을 개선하도록 설계된다.
- [0028] IL-21 및 IL-21 뮤테인
- [0029] 인터류킨-21(IL-21)은 T 세포, B 세포, NK 세포 및 골수 세포에 의해 발현되는 사이토카인이며, 선천성 및 적응 면역 세포 모두의 활성을 조절하고 T 세포 생존 및 효과기 기능을 개선한다. 몇몇 I상 및 II상 임상 시험에는 흑색종, 신장 세포 암종, 급성 골수 백혈병, 비호지킨 림프종, 난소암, 결장직장암, 전신 홍반성 루푸스, 크론 질병 및 류마티스 관절염을 포함하는 암, 염증성 질병, 및 자가면역 질병의 치료를 위한 연구 제품으로서 IL-21이 포함된다.
- [0030] IL-21은 4-나선 번들 구조를 가지며 단량체로 존재한다. 인간에서는, 각각 전구체 분자로부터 유도되는 IL-21의 2개의 이소형이 알려져 있다. 첫 번째 IL-21 이소형은 162개 아미노산(aa)을 포함하며, 그 처음 29개가 신호 펩타이드를 구성하고; 두 번째 IL-21 이소형은 153개 aa을 포함하고, 그 처음 29개가 첫 번째 이소형에서와 같이 신호 펩타이드를 구성한다. 첫 번째 및 두 번째 IL-21 이소형(신호 펩타이드 포함)의 아미노산 서열은 본원에서 각각 SEQ ID NO: 258 및 SEQ ID NO: 259로 제공된다.
- [0031] IL-21은 T, B, 및 NK 세포의 표면 상에 발현되는 이종이량체 IL-21 수용체(IL-21R)에 결합한다. IL-21R은 각각의 이들 사이토카인 수용체가 공통 감마쇄(γ c)를 포함한다는 점에서 IL-2 수용체 및 IL-15 수용체와 구조가 유사하다. γ c에 부가하여, IL-21R은 IL-21로의 결합을 위해 중요한 알파쇄를 포함한다. 인간 IL-21 수용체 알파쇄의 2개 이소형: 이소형 1 및 이소형 2가 존재한다. 이소형 1 및 이소형 2의 아미노산 서열은 본원에서 각각 SEQ ID NO: 256 및 261로 제공된다. 인간 공통 감마쇄의 아미노산 서열은 본원에서 SEQ ID NO: 257로 제공된다.
- [0032] IL-21이 IL-21R에 결합하는 경우, Jak/STAT 신호전달 경로가 활성화되어 표적 유전자를 활성화한다. IL-21-유도 신호전달이 치료적으로 요망될 수 있지만, IL-21의 광범위한 발현 프로파일에 기반하여 그리고 IL-21이 CD8 T 세포 반응을 강화시킬 뿐만 아니라 항원 제시 및 T 세포 프라이밍을 억제하는 능력을 갖는다는 점에 기인하여, 신호전달의 시점 및 위치의 주의깊은 고려가 필요하다. 본원에서 처음으로 제시되는 데이터는 적절한 시간 및 장소에 IL-21 신호전달을 달성하기 위해 주의깊게 설계된 IL-21 뮤테인의 사용을 뒷받침한다.
- [0033] 본 개시는 본원에서 SEQ ID NO: 1로 제공되는 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비, 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 IL-21 뮤테인을 제공한다. 예를 들어, IL-21 뮤테인은 적어도 1개 그리고 34개 이하의 아미노산 치환을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 적어도 1개 그리고 X개 이하의 아미노산 치환을 포함하며, 여기서 X는 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 또는 34이다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 10개, 15개, 20개, 또는 25개 이하의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 7개 이하의 아미노산 또는 5개 이하의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 3개, 4개, 5개, 또는 6개 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 3개 내지 6개 아미노산 또는 1개 내지 5개 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서

열(SEQ ID NO: 1)과 1개 또는 2개 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함한다.

- [0034] 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 SEQ ID NO: 2는 QGQDX HMXXM XXXXX XVDXL KNXVN DLVPE FLPAP EDVET NCEWS AFSCF QKAQL KSANT GNNEX XIXXX XXXLX XXXXX TNAGR RQKHR LTCPS CDSYE KKPPK EFLXX FXXLL XMXSX QHXSS RTHGS EDS(SEQ ID NO: 2)이고, 식 중 X는 임의의 아미노산을 나타내고, IL-21 뮤테인 아미노산 서열은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 1개 아미노산이 상이하다.
- [0035] 따라서 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 2의 서열을 포함하며, 여기서 SEQ ID NO: 2는 SEQ ID NO: 2에서 X로 표시되는 위치에서 SEQ ID NO: 1과 적어도 1개 아미노산이 상이하다. 예시적인 양태에서, SEQ ID NO: 2를 포함하는 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1과 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1과 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성이거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0036] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환(들)은 아미노산 서열의 N-말단 절반 내에서 일어난다. 예를 들어, 아미노산 치환(들)은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라 위치 5~25 또는 8~23(둘 다 경계 포함) 내의 위치에서 일어난다.
- [0037] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환(들)은 아미노산 서열의 C-말단 절반 내에서 일어난다. 예를 들어, 아미노산 치환(들)은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라 위치 100~133 또는 109~123(둘 다 경계 포함) 내의 위치에서 일어난다.
- [0038] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환(들)은 아미노산 서열의 삼등분의 중간에서 일어난다. 예를 들어, 아미노산 치환(들)은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라 위치 55~85 또는 65~80(둘 다 경계 포함) 내의 위치에서 일어난다.
- [0039] 본 개시는 또한 본원에서 SEQ ID NO: 1로 제공되는 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비, 하나의 아미노산 치환만을 포함하는 IL-21 뮤테인을 제공한다. 예시적인 양태에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, 또는 123으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에 배치된다. 다른 예시적인 양태에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라, 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, 또는 123으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에 배치된다. 또 다른 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 3~21 및 23~37 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0040] 본 개시는 또한 SEQ ID NO: 1 대비 2개의 아미노산 치환만을 포함하는 IL-21 뮤테인을 제공한다. 예시적인 양태에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, 또는 123으로 구성되는 군으로부터 선택되는 2개의 아미노산 위치에 배치된다. 다른 예시적인 양태에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라, 5, 9, 15, 70, 71, 72, 73, 및 76으로 구성되는 군으로부터 선택되는 2개의 아미노산 위치에 배치된다. 다른 예시적인 양태에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라, 5, 9, 73, 및 76으로 구성되는 군으로부터 선택되는 2개의 아미노산 위치에 배치된다. 예시적인 양태에서, 2개의 아미노산 치환 중 적어도 하나는 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라 위치 76에 배치된다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 199~208 및 210~212 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.
- [0041] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환(들)은 보존적 아미노산 치환(들)이다. 본원에서 사용되는 용어 "

보존적 아미노산 치환"은 유사한 특성, 예컨대 크기, 전하, 소수성, 친수성, 및/또는 방향성을 갖는 또 다른 아미노산을 이용한 하나의 아미노산의 치환을 나타내며, 하기 5개 그룹 중 하나 내에서의 교환이 포함된다:

- [0042] I. **소형 지방족, 무극성 또는 약간 극성 잔기**: Ala, Ser, Thr, Pro, Gly;
- [0043] II. **극성, 음으로 하전된 잔기 및 이의 아미드 및 에스테르**: Asp, Asn, Glu, Gln, 시스테인산 및 호모시스테인산;
- [0044] III. **극성, 양으로 하전된 잔기**: His, Arg, Lys; 오르니틴(Orn)
- [0045] IV. **대형, 지방족, 무극성 잔기**: Met, Leu, Ile, Val, Cys, 노르류신(Nle), 호모시스테인
- [0046] V. **대형, 방향족 잔기**: Phe, Tyr, Trp, 아세틸 페닐알라닌.
- [0047] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환(들)은 비-보존적 아미노산 치환(들)이다. 본원에서 사용되는 용어 "비-보존적 아미노산 치환"은 본원에서 상이한 특성, 예컨대 크기, 전하, 소수성, 친수성, 및/또는 방향성을 갖는 또 다른 아미노산을 이용한 하나의 아미노산의 치환으로 정의되며, 상기 5개 그룹 밖과의 교환이 포함된다.
- [0048] 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하며, 치환 아미노산은 자연 발생 아미노산이다. "자연 발생 아미노산" 또는 "표준 아미노산" 또는 "정규 아미노산"은 유니버설 유전 코드의 코돈에 의해 직접 인코딩되는 진핵생물에서 확인되는 20개 알파 아미노산(Ala, Val, Ile, Leu, Met, Phe, Tyr, Trp, Ser, Thr, Asn, Gln, Cys, Gly, Pro, Arg, His, Lys, Asp, Glu) 중 하나를 의미한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 야생형 IL-21 아미노산 서열 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 포함하는 아미노산 서열을 포함하며, 치환 아미노산은 비-표준 아미노산, 또는 번역 동안 단백질로 포함되지 않는 아미노산이다. 비-표준 아미노산에는 비제한적으로 셀레노시스테인, 피로라이신, 오르니틴, 노르류신, β -아미노산(예컨대, β -알라닌, β -아미노이소부티르산, β -페닐알라닌, β -호모페닐알라닌, β -글루탐산, β -글루타민, β -호모트립토판, β -류신, β -라이신), 호모-아미노산(예컨대, 호모페닐알라닌, 호모세린, 호모아르기닌, 모노시스테인, 호모시스틴), *N*-메틸 아미노산(예컨대, *L*-아브린, *N*-메틸-알라닌, *N*-메틸-이소류신, *N*-메틸-류신), 2-아미노카프릴산, 7-아미노세팔로스포란산, 4-아미노신남산, 알파-아미노사이클로헥산프로피온산, 아미노-(4-하이드록시페닐)아세트산, 4-아미노-니코틴산, 3-아미노페닐아세트산 등이 포함된다.
- [0049] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 하나 이상의 위치 5, 8, 9, 12, 14, 15, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 80, 116, 및 119에 있고, 치환 아미노산(들)은 지방족 아미노산이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 하나의 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 12, 14, 15, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 80, 116, 또는 119에 있고, 치환 아미노산은 지방족 아미노산이다.
- [0050] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 하나 이상의 위치 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 110, 112, 116, 117, 119, 120, 또는 123에 있고, 치환 아미노산(들)은 산성 아미노산이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 하나의 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 110, 112, 116, 117, 119, 120, 또는 123에 있고, 치환 아미노산은 산성 아미노산이다.
- [0051] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 하나 이상의 위치 5, 9, 73, 76, 109, 113, 또는 116에 있고, 치환 아미노산(들)은 염기성 아미노산이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 하나의 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 73, 76, 109, 113, 또는 116의 아미노산은 염기성 아미노산이다.
- [0052] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 하나 이상의 위치 5, 8, 9, 70, 또는 76에 있고, 치환 아미노산(들)은 방향족 아미노산이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은

SEQ ID NO: 1 대비 하나의 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 70, 또는 76에 있고, 치환 아미노산은 방향족 아미노산이다.

[0053] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 하나 이상의 위치 5, 8, 9, 12, 15, 73, 76, 116, 또는 119에 있고, 치환 아미노산(들)은 측쇄 아미드를 포함하는 아미노산이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 하나의 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 12, 15, 73, 76, 116, 또는 119에 있고, 치환 아미노산은 측쇄 아미드를 포함하는 아미노산이다.

[0054] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 하나 이상의 위치 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 73, 76, 116, 또는 119에 있고, 치환 아미노산(들)은 측쇄 하이드록실을 포함하는 아미노산이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 하나의 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 73, 76, 116, 또는 119에 있고, 치환 아미노산은 측쇄 하이드록실을 포함하는 아미노산이다.

[0055] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 하나 이상의 위치 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 또는 80에 있고, 치환 아미노산(들)은 이미노산이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 하나의 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 또는 80에 있고, 치환 아미노산은 이미노산을 포함하는 아미노산이다.

[0056] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 하나 이상의 위치 5, 9, 15, 76, 116, 또는 119에 있고, 치환 아미노산(들)은 황-함유 측쇄를 포함하는 아미노산이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 하나의 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 15, 76, 116, 또는 119에 있고, 치환 아미노산은 황-함유 측쇄를 포함하는 아미노산을 포함하는 아미노산이다.

[0057] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 적어도 하나의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 적어도 하나의 아미노산 치환을 표 A에 나타낸다.

[표 A]

SEQ ID NO: 1 의 아미노산 위치	치환 아미노산의 예(1 글자 코드)	예시적인 SEQ ID NO:
5	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, Y	38
8	A, D, E, G, N, S	39
9	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, Y	40
11	D, S	41
12	A, D, E, N, S, T, V	42
13	D	43
14	A, D, S	44
15	A, E, I, M, N, Q, S, T, V	45
16	D, E	46
19	D	47
23	D	48
65	D, G, P	49
66	D, G, P	50
68	Q	51
69	D, G, P	52
70	E, G, P, Y, T	53
71	L	54
72	A, D, G, P	55
73	A, D, E, G, H, I, N, P, Q, S, V	56
75	D, G, P	58
76	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, Y	59
77	D, G, P	60
78	D	61
79	D	62
80	G, P	63
109	K	64
110	D	65
112	D	66
113	K	67
116	A, D, E, I, K, L, M, N, S, T, V	68
117	D	69
119	A, D, E, M, N, Q, S, T	70
120	D	71
123	D	72

[0058]

[0059]

예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 하나의 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 표 A에 나타난 것이다. 다른 구현예에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 2개의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함하며, 아미노산 치환은 표 A에 나타난 것들 중 2개이다.

[0060] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 표 B에 나타난 아미노산 서열을 포함한다.

[표 B]

아미노산 치환	SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치	치환 아미노산	SEQ ID NO:	아미노산 치환	SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치	치환 아미노산	SEQ ID NO:
R5A	5	A	73	S70E	70	E	136
R5D	5	D	74	S70G	70	G	137
R5E	5	E	75	S70P	70	P	138
R5G	5	G	76	S70Y	70	Y	139
R5H	5	H	77	S70T	70	T	140
R5I	5	I	78	K72D	72	D	141
R5K	5	K	79	K72G	72	G	142
R5L	5	L	80	K72P	72	P	143
R5M	5	M	81	K72A	72	A	144
R5N	5	N	82	K73A	73	A	145
R5Q	5	Q	83	K73D	73	D	146
R5S	5	S	84	K73E	73	E	147
R5T	5	T	85	K73G	73	G	148
R5V	5	V	86	K73H	73	H	149
R5Y	5	Y	87	K73I	73	I	150
I8A	8	A	88	K73N	73	N	151
I8D	8	D	89	K73P	73	P	152
I8E	8	E	90	K73Q	73	Q	153
I8G	8	G	91	K73S	73	S	154
I8N	8	N	92	K73V	73	V	155
I8S	8	S	93	K75D	75	D	156
R9A	9	A	94	K75G	75	G	157
R9D	9	D	95	K75P	75	P	158
R9E	9	E	96	R76A	76	A	159
R9G	9	G	97	R76D	76	D	160
R9H	9	H	98	R76E	76	E	161
R9I	9	I	99	R76G	76	G	162
R9K	9	K	100	R76H	76	H	163
R9L	9	L	101	R76I	76	I	164
R9M	9	M	102	R76K	76	K	165
R9N	9	N	103	R76L	76	L	166
R9Q	9	Q	104	R76M	76	M	167
R9S	9	S	105	R76N	76	N	168
R9T	9	T	106	R76P	76	P	169
R9V	9	V	107	R76Q	76	Q	170

[0061]

아미노산 치환	SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치	치환 아미노산	SEQ ID NO:	아미노산 치환	SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치	치환 아미노산	SEQ ID NO:
R9Y	9	Y	108	R76S	76	S	171
R11D	11	D	109	R76T	76	T	172
R11S	11	S	110	R76V	76	V	173
Q12A	12	A	111	R76Y	76	Y	174
Q12D	12	D	249	K77D	77	D	175
Q12E	12	E	250	K77G	77	G	176
Q12N	12	N	251	K77P	77	P	177
Q12S	12	S	252	P78D	78	D	61
Q12T	12	T	253	P79D	79	D	62
Q12V	12	V	254	S80G	80	G	178
L13D	13	D	112	S80P	80	P	179
I14A	14	A	114	E109K	109	K	64
I14D	14	D	115	R110D	110	D	65
I14S	14	S	116	K112D	112	D	66
D15A	15	A	117	S113K	113	K	67
D15E	15	E	118	Q116A	116	A	180
D15I	15	I	119	Q116D	116	D	181
D15M	15	M	120	Q116E	116	E	182
D15N	15	N	121	Q116I	116	I	183
D15Q	15	Q	122	Q116K	116	K	184
D15S	15	S	123	Q116L	116	L	185
D15T	15	T	283	Q116M	116	M	186
D15V	15	V	124	Q116N	116	N	187
I16D	16	D	125	Q116S	116	S	188
I16E	16	E	126	Q116T	116	T	189
Q19D	19	D	47	Q116V	116	V	190
Y23D	23	D	48	K117D	117	D	69
R65D	65	D	127	I119A	119	A	191
R65G	65	G	128	I119D	119	D	192
R65P	65	P	129	I119E	119	E	193
I66D	66	D	130	I119M	119	M	194
I66G	66	G	131	I119N	119	N	195
I66P	66	P	132	I119Q	119	Q	196
N68Q	68	Q	51	I119S	119	S	197
V69D	69	D	133	I119T	119	T	198
V69G	69	G	134	H120D	120	D	71
V69P	69	P	135	L123D	123	D	72

[0062]

[0063]

예시적인 구현예에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 47, 48, 51, 61, 62, 64~67, 69, 71~112, 114~198, 249~254, 또는 283 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 47, 48, 51, 61, 62, 64~67, 69, 71~112, 114~198, 249~254, 또는 283 중 하나와 적어도 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성이거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0064]

본 개시는 SEQ ID NO: 1 대비 2개의 아미노산 치환만을 포함하는 IL-21 뮤테인을 추가로 제공하며, 2개의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 15, 70, 71, 72, 73, 및 76 중 2개에서 일어난다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1 대비 2개의 아미노산 치환만 포함하며, 2개의 치환은 5 및 76; 9 및 76; 15 및 70; 15 및 71; 15 및 72; 15 및 73; 70 및 73; 70 및 76; 71 및 73; 71 및 76; 72 및 73; 72 및 76; 및 73 및 76으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 위치쌍에서 일어난다. 예시적인 양태에서, IL-21은 SEQ ID NO: 199~208 및 210~212 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다. 다른 양태에서, 본 개시는 SEQ ID NO: 1 대비 2개의 아미노산 치환만을 포함하는 IL-21 뮤테인을 추가로 제공하며, 2개의 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 73, 및 76 중 2개에서 일어난다. 예시적인 양태에서, 치환 중 하나는 SEQ ID NO: 1의 위치 76에서 일어난다. 예시적인 양태에서, SEQ ID NO: 1의 위치 76에서의 치환 아미노산은 지방족 아미노산 또는 산성 아미노

산이다. 예시적인 양태에서, 지방족 아미노산은 알라닌이다. 예시적인 양태에서, 산성 아미노산은 아스파르트산 또는 글루탐산이다. 예시적인 양태에서, 산성 아미노산은 글루탐산이다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1의 위치 76에 치환 아미노산을 그리고 위치 5, 9, 또는 73에 지방족 아미노산 또는 산성 아미노산을 포함한다. 예시적인 양태에서, 위치 5, 9, 또는 73에서의 치환 아미노산은 지방족 아미노산, 산성 아미노산, 또는 측쇄 아미드를 갖는 아미노산이다. 예시적인 양태에서, 지방족 아미노산은 알라닌이며, 산성 아미노산은 글루탐산이고, 측쇄 아미드를 갖는 아미노산은 글루타민이다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1의 위치 76에 치환 아미노산(선택적으로, 지방족 아미노산 또는 산성 아미노산)을 그리고 위치 5 또는 9에 치환 아미노산을 포함한다(SEQ ID NO: 1의 넘버링에 따라).

[0065] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 표 C에 나타낸 SEQ ID NO 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함한다.

[표 C]

아미노산 치환	SEQ ID NO: 1의 1 번째 아미노산 위치	1 번째 치환 아미노산	SEQ ID NO: 1의 2 번째 아미노산 위치	2 번째 치환 아미노산	SEQ ID NO:
R5E, R76E	5	E	76	E	239
R5E, R76A	5	E	76	A	238
R5A, R76A	5	A	76	A	236
R5Q, R76A	5	Q	76	A	240
R5A, R76E	5	A	76	E	237
R5Q, R76E	5	Q	76	E	241
R9E, R76E	9	E	76	E	245
R9A, R76E	9	A	76	E	243
R9E, R76A	9	E	76	A	244
R9A, R76A	9	A	76	A	242
D15N, S70T	15	N	70	T	213
D15N, I71L	15	N	71	L	214
D15N, K72A	15	N	72	A	215
D15N, K73A	15	N	73	A	216
S70T, K73Q	70	T	73	Q	219
S70T, R76A	70	T	76	A	246
S70T, R76D	70	T	76	D	247
S70T, R76E	70	T	76	E	248
I71L, K73Q	71	L	73	Q	217
I71L, R76A	71	L	76	A	227
I71L, R76D	71	L	76	D	228
I71L, R76E	71	L	76	E	229
K72A, K73Q	72	A	73	Q	218
K72A, R76A	72	A	76	A	230
K72A, R76D	72	A	76	D	231
K72A, R76E	72	A	76	E	232
K73A, R76A	73	A	76	A	233
K73A, R76D	73	A	76	D	234
K73A, R76E	73	A	76	E	235

[0066]

[0067] 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 213~219 및 227~248로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21은 SEQ ID NO: 213~219 및 227~248 중 하나와 적어도 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성이거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0068] 펩타이드 길이

- [0069] 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인은 임의의 수의 아미노산의 펩타이드 골격을 포함할 수 있으며, 즉 임의의 펩타이드 길이일 수 있다. 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 펩타이드는 SEQ ID NO: 1과 거의 같은 길이이며, 즉 133개(± 약 1 내지 약 20개, ± 약 1 내지 약 15개, ± 약 1 내지 약 10개, 또는 ± 약 1 내지 약 5개) 아미노산 길이이다. 일부 구현예에서, 본원에서 개시된 펩타이드는 또 다른 폴리펩타이드쇄에 융합된 덕에 133개 아미노산보다 길이가 길며, 예컨대, 본원에서 추가로 기재된 바와 같이, 항체 중쇄는 약 400 내지 약 600개 아미노산을 포함하며, 항체 경쇄는 약 150 내지 약 300개 아미노산을 포함한다.
- [0070] *추가적인 펩타이드 개질*
- [0071] 본 개시의 대안적인 또는 추가적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 본원에서 추가로 기재된 바와 같이 지질화(예컨대, 미리토일화, 팔미토일화)되거나, 글리코실화되거나, 아미드화되거나, 카복실화되거나, 인산화되거나, 에스테르화되거나, 아실화되거나, 아세틸화되거나, 고리화되거나, 산 부가 염으로 전환되고/되거나 선택적으로 이량체화 또는 중합체화되거나, 컨주게이트화된다.
- [0072] *약학적으로 허용 가능한 염*
- [0073] 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 염, 예컨대, 약학적으로 허용 가능한 염 형태이다. 이러한 염은 IL-21 뮤테인의 최종 단리 및 정제 동안 원 위치에서 제조될 수 있거나 자유 염기 작용부를 적합한 산과 반응시켜 별도로 제조될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 산 부가 염을 형성하기 위해 이용될 수 있는 산의 예에는, 예를 들어, 무기 산, 예컨대, 염산, 브롬화수소산, 황산, 및 인산, 그리고 유기 산, 예컨대, 옥살산, 말레산, 숙신산, 및 시트르산이 포함된다.
- [0074] 대표적인 산 부가 염에는 비제한적으로 아세테이트, 아디페이트, 알기네이트, 시트레이트, 아스파르테이트, 벤조에이트, 벤젠설포네이트, 바이설페이트, 부티레이트, 캄포레이트, 캄포르 설포네이트, 디글루코네이트, 글리세로포스페이트, 헤미설페이트, 헵타노에이트, 헥사노에이트, 푸마레이트, 하이드로클로라이드, 하이드로브로마이드, 하이드로요오다이드, 2-하이드록시에탄설포네이트(이소티오네이트), 락테이트, 말레에이트, 메탄 설포네이트, 니코티네이트, 2-나프탈렌 설포네이트, 옥살레이트, 팔미토에이트, 펙티네이트, 피설페이트, 3-페닐프로피오네이트, 피크레이트, 피발레이트, 프로피오네이트, 숙시네이트, 타르트레이트, 티오시아네이트, 포스페이트, 글루타메이트, 바이카보네이트, p-톨루엔설포네이트, 및 운데카노에이트가 포함된다.
- [0075] 염기성 부가 염은 또한 IL-21 뮤테인의 최종 단리 및 정제 동안 원 위치에서, 또는 카복실산-함유 모이어티를 적합한 염기, 예컨대 약학적으로 허용 가능한 금속 양이온의 하이드록사이드, 카보네이트, 또는 바이카보네이트와 또는 암모니아 또는 유기 염차, 이차 또는 삼차 아민과 반응시켜 제조될 수 있다. 약학적으로 허용 가능한 염에는 특히 비제한적으로 알칼리 금속 또는 알칼리 토금속에 기반한 양이온, 예컨대 리튬, 나트륨, 칼륨, 칼슘, 마그네슘, 및 알루미늄 염 등, 및 암모늄, 테트라메틸암모늄, 테트라에틸암모늄, 메틸암모늄, 디메틸암모늄, 트리메틸암모늄, 트리에틸암모늄, 디에틸암모늄, 및 에틸암모늄을 포함하는 무독성 사차 암모니아 및 아민 양이온이 포함된다. 염기 부가 염의 형성에 유용한 다른 대표적인 유기 아민에는, 예를 들어, 에틸렌디아민, 에탄올아민, 디에탄올아민, 피페리딘, 피페라진 등이 포함된다.
- [0076] 또한, 염기성 질소-함유기는 활성 제제, 예컨대 저급 알칼 할라이드, 예컨대 메틸, 에틸, 프로필, 및 부틸 클로라이드, 브로마이드, 및 요오다이드; 장쇄 할라이드, 예컨대 테실, 라우릴, 미리스틸, 및 스테아릴 클로라이드, 브로마이드, 및 요오다이드; 아릴알킬 할라이드, 예컨대 벤질 및 펜에틸 브로마이드 등으로 사차화될 수 있다. 이에 따라 수용성 또는 유용성 또는 수-분산성 또는 유-분산성 산물이 수득된다.
- [0077] *정제*
- [0078] 본 개시의 IL-21 뮤테인은 정제될 수 있다. 본원에서 사용되는 용어 "정제된"은 순도가 증가되었음을 의미하며, 여기서 "순도"는 상대적인 용어이고, 반드시 절대적인 순도로서 간주되는 것은 아니다. 예시적인 양태에서, 화합물의 순도(예컨대, 조성물 중)는 적어도 또는 약 50%, 적어도 또는 약 60%, 적어도 또는 약 70%, 적어도 또는 약 80%, 적어도 또는 약 90%, 적어도 또는 약 95%, 또는 적어도 또는 약 98% 또는 약 100%이다.
- [0079] *펩타이드모사체*
- [0080] 일부 양태에서, IL-21 뮤테인은 펩타이드모사체이거나, 뮤테인의 적어도 일부는 펩타이드모사체이다. 펩타이드모사체뿐만 아니라 이를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Advances in Amino Acid Mimetics and Peptidomimetics, Volumes 1 and 2, ed., Abell, A., JAI Press Inc., Greenwich, CT, 2006]을 참고한다. 일부 양태에서, 펩타이드모사체는 D-이성질체 아미노산을 포함하는 D-펩타이드 펩타이드모사체이다.

일부 양태에서, 펩타이드모사체는 아미노산의 측쇄가 펩타이드 골격의 알파 질소 원자에 결합되는 펩토이드이다. 펩토이드를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 예컨대, 문헌[Zuckermann et al., *JACS* 114(26): 10646-10647 (1992) 및 *Design, Synthesis, and Evaluation of Novel Peptoids*, Fowler, Sarah, University of Wisconsin-Madison, 2008]을 참고한다. 일부 양태에서, 펩타이드모사체는 알파 탄소가 아닌 β -탄소에 결합된 이의 아미노기를 갖는 β 아미노산을 포함하는 β -펩타이드이다. β -펩타이드를 제조하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Seebach et al., *Helvetica Chimica Acta* 79(4): 913-941 (1996)]을 참고한다.

[0081] 결합 특징

[0082] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 IL-21 수용체(IL-21R)에 대한 야생형 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 IL-21R에 결합한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21R에 대한 야생형 인간 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 인간 IL-21R에 결합한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21R의 알파쇄에 대한 야생형 인간 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 인간 IL-21R의 알파쇄에 결합한다. 특정 구현예에서, 인간 IL-21R의 알파쇄에 대한 야생형 인간 IL-21의 친화도 대비, 감소된 친화도로 인간 IL-21R의 알파쇄에 결합하는 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라 5, 8, 9, 12, 13, 16, 19, 23, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 및 80으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에 배치된 1개, 2개 이상의 치환을 함유한다. 이러한 위치에서 수행될 수 있는 특정 아미노산 치환이 본원에서 논의된다(예컨대, 표 A, B, 및 C 참고).

[0083] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21R의 감마쇄에 대한 야생형 인간 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 인간 IL-21R의 감마쇄에 결합한다. 특정 구현예에서, 인간 IL-21R의 감마쇄에 대한 야생형 인간 IL-21의 친화도 대비, 감소된 친화도로 인간 IL-21R의 감마쇄에 결합하는 IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따라 11, 14, 15, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120 및 123으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 위치에 배치된 1개, 2개 이상의 치환을 함유한다. 이러한 위치에서 수행될 수 있는 특정 아미노산 치환이 본원에서 논의된다(예컨대, 표 A, B, 및 C 참고).

[0084] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21R의 알파쇄에 대한 야생형 인간 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 인간 IL-21R의 감마쇄에 결합한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 게잡이원숭이 IL-21R에 대한 야생형 게잡이원숭이 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 게잡이원숭이 IL-21R에 결합한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 게잡이원숭이 IL-21R의 알파쇄에 대한 야생형 게잡이원숭이 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 게잡이원숭이 IL-21R의 알파쇄에 결합한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 게잡이원숭이 IL-21R의 감마쇄에 대한 야생형 게잡이원숭이 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 게잡이원숭이 IL-21R의 감마쇄에 결합한다. 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 게잡이원숭이 IL-21R의 알파쇄에 대한 야생형 게잡이원숭이 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 게잡이원숭이 IL-21R의 감마쇄에 결합한다.

[0085] 본원에서 제공된 IL-21 뮤테인은 비-공유적이고 가역적인 방식으로 IL-21R에 결합한다. 예시적인 구현예에서, IL-21R로의 뮤테인의 결합 강도는 뮤테인의 결합 부위 및 IL-21R 간 상호작용 강도의 척도인 그 친화도의 관점에서 기재될 수 있다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 IL-21 뮤테인은 IL-21R에 대해 고-친화도를 가지며 이에 따라 저-친화도 IL-21 뮤테인에서보다 짧은 시기에 더 다량의 IL-21R에 결합할 것이다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 IL-21 뮤테인은 IL-21R에 대해 저-친화도를 가지며 이에 따라 고-친화도 IL-21 뮤테인에서보다 긴 시기에 더 소량의 IL-21R에 결합할 것이다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 적어도 10^5 M^{-1} , 적어도 10^6 M^{-1} , 적어도 10^7 M^{-1} , 적어도 10^8 M^{-1} , 적어도 10^9 M^{-1} , 또는 적어도 10^{10} M^{-1} 인 평형 연합 상수 K_A 를 갖는다. 당업자에 의해 이해되는 바와 같이, K_A 는 pH, 온도 및 완충 조성물을 포함하는 요인에 의해 영향받을 수 있다.

[0086] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인의 IL-21R로의 결합 강도는 그 민감성의 관점에서 기재될 수 있다. K_D 는 IL-21 뮤테인 및 IL-21R 간 k_{off}/k_{on} 의 비인 평형 해리 상수이다. K_D 및 K_A 는 역의 상관관계를 갖는다. K_D 값은 뮤테인의 농도(특정 실험을 위해 필요한 뮤테인의 양)에 관한 것이며, 따라서 K_D 값이 낮을수록(필요한 농도가 낮을수록) 뮤테인의 친화도가 높다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인의 IL-21R로의 결합 강도는 K_D 의 관점에서 기재될 수 있다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 IL-21 뮤테인의 K_D 는 약 10^{-1} M , 약 10^{-2} M , 약 10^{-3} M , 약

10^{-4} M, 약 10^{-5} M, 약 10^{-6} M 이하이다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 IL-21 뮤테인의 K_D 는 마이크로몰 농도, 나노몰 농도, 피코몰 농도 또는 펨토몰 농도이다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 IL-21 뮤테인의 K_D 는 약 10^{-4} 내지 10^{-6} M, 또는 10^{-7} 내지 10^{-9} M, 또는 10^{-10} 내지 10^{-12} M, 또는 10^{-13} 내지 10^{-15} M 범위 내이다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 약 0.04 nM 이상의 K_D 로 인간 IL-21R에 결합한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 약 0.01 nM 내지 약 20 nM, 0.02 nM 내지 20 nM, 0.05 nM 내지 20 nM, 0.05 nM 내지 15 nM, 0.1 nM 내지 15 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 1 nM 내지 10 nM, 또는 5 nM 내지 10 nM의 K_D 로 인간 IL-21R에 결합한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 약 0.055 nM 이상의 K_D 로 게잡이원숭이 IL-21R에 결합한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 약 0.01 nM 내지 약 20 nM, 0.02 nM 내지 20 nM, 0.05 nM 내지 20 nM, 0.05 nM 내지 15 nM, 0.1 nM 내지 15 nM, 0.1 nM 내지 10 nM, 1 nM 내지 10 nM, 또는 5 nM 내지 10 nM의 K_D 로 게잡이원숭이 IL-21R에 결합한다.

[0087] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 IL-21R α -쇄에 대한 결합 친화도 감소를 나타낸다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 IL-21R α -쇄에 대해 약 2-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 30-, 35-, 40-, 45-, 50-, 55-, 60-, 65-, 70-, 75-, 80-, 85-, 90-, 95-, 100-, 105-, 110-, 115-, 120-, 125-, 130-, 135-, 140-, 145-, 150-, 175-, 200-, 225-, 250-, 275-, 300-, 325-, 350-, 375-, 400-, 425-, 450-, 475-, 500-, 525-, 550-, 575-, 600-, 625-, 650-, 675-, 700-, 725-, 750-, 775-, 800-, 825-, 850-, 875-, 900-, 925-, 950-, 975-배, 1000-배 이상의 결합 친화도 감소를 나타내는 뮤테인(예컨대, 단일 또는 이중)이다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 IL-21R α -쇄에 대한 결합 친화도 감소를 나타내는 이중 뮤테인이다.

[0088] 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인(예컨대, 단일 또는 이중 뮤테인)의 상기 결합 친화도 감소는 IL-21R α -쇄에 대한 야생형 인간 IL-21의 약 0.025 nM의 친화도에 비해 IL-21R α -쇄에 대해 감소된 친화도를 생성한다. 따라서, 상기 논의된 바와 같은 친화도의 2배 감소는 IL-21R α -쇄에 대해 약 0.05 nM의 친화도를 갖는 IL-21 뮤테인을 생성할 것이다. 따라서 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인(예컨대, 단일 또는 이중)은 IL-21R α -쇄에 대해 약 0.05, 0.125, 0.25, 0.375, 0.5, 0.625, 0.75, 0.875, 1.0, 1.125, 1.25, 1.375, 1.5, 1.625, 1.75, 1.875, 2.0, 2.125, 2.25, 2.375, 2.5, 2.625, 2.75, 2.875, 3.0, 3.125, 3.25, 3.375, 3.5, 3.625, 3.75, 4.375, 5, 5.625, 6.25, 6.875, 7.5, 8.125, 8.75, 9.375, 10.0, 10.625, 11.25, 11.875, 12.5, 13.125, 13.75, 14.375, 15.0, 15.625, 16.25, 16.875, 17.5, 18.125, 18.75, 19.375, 20.0, 20.625, 21.25, 21.875, 22.5, 23.125, 23.75, 24.375, 25 nM 이상의 친화도를 갖는다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 IL-21R α -쇄에 대해 감소된 결합 친화도를 나타내는 이중 뮤테인이다.

[0089] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 시험관내 STAT3 인산화 검정에 의해 측정되는 활성 감소를 나타낸다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 STAT3 인산화 검정에 의해 측정되는 약 2-, 5-, 10-, 15-, 20-, 25-, 30-, 35-, 40-, 45-, 50-, 55-, 60-, 65-, 70-, 75-, 80-, 85-, 90-, 95-, 100-, 105-, 110-, 115-, 120-, 125-, 130-, 135-, 140-, 145-, 150-, 175-, 200-, 225-, 250-, 275-, 300-, 325-, 350-, 375-, 400-, 425-, 450-, 475-, 500-, 525-, 550-, 575-, 600-, 625-, 650-, 675-, 700-, 725-, 750-, 775-, 800-, 825-, 850-, 875-, 900-, 925-, 950-, 975-배, 1000-배 이상의 활성 감소를 나타내는 뮤테인(예컨대, 단일 또는 이중)이다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 STAT3 인산화 검정에 의해 측정되는 활성 감소를 나타내는 이중 뮤테인이다.

[0090] IL-21 뮤테인 컨주게이트

[0091] 본 개시는 또한 이중성 모이어티에 결합된 본 개시의 하나 이상의 IL-21 뮤테인을 포함하는 컨주게이트를 제공한다. 본원에서 사용되는 용어 "이중성 모이어티"는 용어 "컨주게이트 모이어티"와 동의어이며 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인과 상이한 임의의 분자(화학적 또는 생화학적, 자연 발생 또는 코드화되지 않는)를 나타낸다. 본원에서 기재된 임의의 IL-21 뮤테인에 결합될 수 있는 예시적인 컨주게이트 모이어티에는 비제한적으로 이중성 펩타이드 또는 폴리펩타이드(예를 들어, 면역글로불린 또는 이의 일부(예컨대, 가변 영역, CDR, 또는 Fc 영역) 포함), 표적화 제제, 진단 표지, 예컨대 방사선동위원소, 형광단 또는 효소적 표지, 수용성 중합체를 포함하는 중합체, 또는 다른 치료제 또는 진단제가 포함된다. 일부 구현예에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인 및 면역글로불린을 포함하는 컨주게이트가 제공된다. 일부 구현예에서 컨주게이트는 본원에서 기재된 하나 이상의 IL-21 뮤테인 및 펩타이드(본원에서 기재된 IL-21 뮤테인과 구별됨), 폴리펩타이드, 핵산 분자, 항체 또는 이의 단편, 중합체, 쿼터 도트, 소분자, 독소, 진단제, 탄수화물, 아미노산 중 하나 이상을 포함한다.

[0092] 예시적인 구현예에서, 본 개시의 컨주게이트는 본원에서 기재된 바와 같은 IL-21 뮤테인 및 폴리펩타이드(예컨대

대, 본원에서 기재된 임의의 IL-21 뮤테인과 구별되는 폴리펩타이드)인 이중성 모이어티를 포함하며, 컨주게이트는 융합 폴리펩타이드 또는 융합 단백질 또는 키메라 단백질 또는 키메라 폴리펩타이드이다. 이러한 컨주게이트의 추가 설명이 "융합 단백질" 하에 본원에서 제공된다.

- [0093] 일부 구현예에서, 이중성 모이어티는 본 개시의 IL-21 뮤테인에 비-공유 또는 공유 결합을 통해 부착된다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인 및 이중성 모이어티 간 결합은 공유 화학 결합, 예컨대, 펩타이드 결합, 디설피드 결합 등을 통해, 또는 물리력을 통해, 예컨대 정전기, 수소, 이온, 반 데르 발스, 또는 소수성 또는 친수성 상호작용을 통해 달성된다. 예컨대, 바이오틴-애비딘, 리간드/수용체, 효소/기질, 핵산/핵산 결합 단백질, 지질/지질 결합 단백질, 세포 접착 분자 파트너; 또는 서로에 대해 친화도를 갖는 임의의 결합 파트너 또는 이의 단편을 포함하는 다양한 비-공유 커플링 시스템이 사용될 수 있다.
- [0094] 예시적인 구현예에서 IL-21 뮤테인은 이러한 표적화된 아미노산의 선택된 측쇄 또는 N- 또는 C-말단 잔기와 반응할 수 있는 유기 유도체화제와 IL-21 뮤테인의 표적화된 아미노산 잔기를 반응시켜 직접적인 공유 결합을 통해 컨주게이트 모이어티에 결합된다. IL-21 뮤테인 또는 컨주게이트 모이어티 상의 반응기에는, 예컨대, 알데하이드, 아미노, 에스테르, 티올, α -할로아세틸, 말레이미드 또는 하이드라지노기가 포함된다. 유도체화제에는, 예를 들어, 말레이미도벤조일 설포숙신이미드 에스테르(시스테인 잔기를 통한 컨주게이션), N-하이드록시숙신이미드(라이신 잔기를 통해), 글루타르알데하이드, 숙신 무수물 또는 당분야에 알려진 다른 제제가 포함된다. 대안적으로, 컨주게이트 모이어티는 중간 담체, 예컨대 다당류 또는 폴리펩타이드 담체를 통해 간접적으로 IL-21 뮤테인에 결합될 수 있다. 다당류 담체의 예에는 아미노덱스트란이 포함된다. 적합한 폴리펩타이드 담체의 예에는 생성되는 로딩 담체 상에 요망되는 용해도 특성을 부여하기 위한 폴리라이신, 폴리글루탐산, 폴리아스파르트산, 이의 공중합체, 및 이들 아미노산 및 다른 아미노산, 예컨대 세린의 혼합 중합체가 포함된다.
- [0095] 시스테인 잔기는 α -할로아세테이트(및 대응하는 아민), 예컨대 클로로아세트산, 클로로아세트아미드와 가장 일반적으로 반응하여, 카복시메틸 또는 카복시아미도메틸 유도체를 제공한다. 시스테인 잔기는 또한 브로모트리플루오로아세톤, 알파-브로모- β -(5-이미도조일)프로피온산, 클로로아세틸 포스페이트, N-알킬말레이미드, 3-니트로-2-피리딜 디설피드, 메틸 2-피리딜 디설피드, p-클로로머큐리벤조에이트, 2-클로로머큐리-4-니트로페놀, 또는 클로로-7-니트로벤조-2-옥사-1,3-디아졸과의 반응에 의해 유도체화된다.
- [0096] 히스티딘 잔기는 pH 5.5 내지 7.0에서 디에틸피로카르보네이트와의 반응에 의해 유도체화되는데, 이는 상기 제제가 히스티딘 측쇄에 대해 비교적 특이적이기 때문이다. 파라-브로모벤아실 브로마이드도 유용하다; 반응은 바람직하게는 pH 6.0에서 0.1 M 나트륨 카코딜레이트 중에서 수행된다.
- [0097] 라이시닐 및 아미노-말단 잔기는 숙신산 또는 다른 카르복실산 무수물과 반응한다. 이들 제제로의 유도체화는 라이시닐 잔기의 전하를 역전시키는 효과를 갖는다. 알파-아미노 함유 잔기를 유도체화하는 데 적합한 다른 시약에는 이미도에스테르, 예컨대 메틸 피콜린이미데이트, 피리독살 포스페이트, 피리독살, 클로로보로하이드라이드, 트리니트로벤젠설포산, O-메틸이소우레아, 2,4-펜탄디온, 및 글리옥살레이트로의 트랜스아미나제-촉매 반응이 포함된다.
- [0098] 아르기닐 잔기는 페닐글리옥살, 2,3-부탄디온, 1,2-사이클로헥산디온, 및 닌히드린 중 하나 또는 몇몇 통상적인 시약과의 반응에 의해 개질된다. 아르기닌 잔기의 유도체화는 구아니딘 작용기의 높은 pKa 때문에 반응이 알칼리성 조건에서 수행되는 것을 필요로 한다. 더 나아가, 이들 시약은 라이신의 기뿐만 아니라 아르기닌 엡실론-아미노기와 반응할 수 있다.
- [0099] 티로실 잔기의 특이적 개질은 스펙트럼 표지를 방향족 디아조늄 화합물 또는 테트라니트로메탄과의 반응에 의해 티로실 잔기로 도입하는 것이 특히 관심의 대상이다. 가장 통상적으로, N-아세틸이미다졸 및 테트라니트로메탄이 각각 O-아세틸 티로실 중 및 3-니트로 유도체를 형성하기 위해 사용된다.
- [0100] 카복실 측기(아스파르트릴 또는 글루타미닐)는 카보디이미드($R-N=C=N-R'$)와의 반응에 의해 선택적으로 개질되며, 여기서 R 및 R'은 상이한 알킬기, 예컨대 1-사이클로헥실-3-(2-모르폴리닐-4-에틸) 카보디이미드 또는 1-에틸-3-(4-아조니아-4,4-디메틸헨틸) 카보디이미드이다. 또한, 아스파르트릴 및 글루타미닐 잔기는 암모늄 이온과의 반응에 의해 아스파라기닐 및 글루타미닐 잔기로 전환된다.
- [0101] 다른 개질에는 프롤린 및 라이신의 하이드록실화, 세릴 또는 트레오닐 잔기의 하이드록실기의 인산화, 라이신, 아르기닌, 및 히스티딘 측쇄의 알파-아미노기의 메틸화(T. E. Creighton, Proteins: Structure and Molecular Properties, W.H. Freeman & Co., San Francisco, pp. 79-86 (1983)), 아스파라긴 또는 글루타민의 탈아미드화, N-말단 아민의 아세틸화, 및/또는 C-말단 카복실산기의 아미드화 또는 에스테르화가 포함된다.

- [0102] 또 다른 유형의 공유 개질에는 글리코시드의 IL-21 뮤테인으로의 화학적 또는 효소적 커플링이 관여된다. 당(들)은 (a) 아르기닌 및 히스티딘, (b) 자유 카르복실기, (c) 자유 설프하이드릴기, 예컨대 시스테인의 설프하이드릴기, (d) 자유 하이드록실기, 예컨대 세린, 트레오닌 또는 하이드록시프롤린의 하이드록실기, (e) 방향족 잔기, 예컨대, 티로신 또는 트립토판의 방향족 잔기, 또는 (f) 글루타민의 아마이드기에 부착될 수 있다. 이들 방법은 1987년 9월 11일에 공개된 W087/05330 및 문헌[Aplin and Wriston, CRC Crit. Rev. Biochem., pp. 259-306 (1981)]에 기재되어 있다.
- [0103] 예시적인 양태에서, 이중성 모이어티는 링커를 통해 본 개시의 IL-21 뮤테인에 부착된다. 일부 양태에서, 링커는 1개 내지 약 60개, 또는 1개 내지 30개 이상 원자, 2개 내지 5개 원자, 2개 내지 10개 원자, 5개 내지 10개 원자, 또는 10개 내지 20개 원자 길이의 원자쇄를 포함한다. 일부 구현예에서, 쇠 원자는 모두 탄소 원자이다. 일부 구현예에서, 링커의 골격 내 쇠 원자는 C, O, N, 및 S로 구성되는 군으로부터 선택된다. 쇠 원자 및 링커는 가용성이 더 큰 컨주게이트를 제공하기 위해 이의 예상되는 용해도(친수성)에 따라 선택될 수 있다. 일부 구현예에서, 링커는 표적 조직 또는 기관 또는 세포에서 확인되는 효소 또는 다른 촉매 또는 가수분해 조건에 의해 절단을 거치는 작용기를 제공한다. 일부 구현예에서, 링커의 길이는 입체 장애 가능성을 감소시키기에 충분히 길다. 링커가 공유 결합 또는 펩티드 결합이고 컨주게이트가 폴리펩타이드인 경우, 전체 컨주게이트는 융합 단백질일 수 있다. 이러한 펩티드 링커는 임의의 길이일 수 있다. 예시적인 펩티드 링커는 약 1개 내지 50개 아미노산 길이, 5개 내지 50개, 3개 내지 5개, 5개 내지 10개, 5개 내지 15개, 또는 10개 내지 30개 아미노산 길이이며, 가요성 또는 강성이다. 예시적인 양태에서, 링커는 약 2개 내지 약 20개 아미노산을 포함하는 펩타이드이다. 예시적인 양태에서, 링커는 약 2개 내지 약 15개 아미노산, 약 2개 내지 약 10개 아미노산, 또는 약 2개 내지 약 5개 아미노산을 포함하는 펩타이드이다. 적합한 펩타이드 링커는 당분야에 알려져 있다. 예컨대, 문헌[Chen et al., Adv Drug Delivery Reviews 65(10): 1357-1369 (2013); Arai et al., Protein Eng Des Sel 14(8): 529-532 (2001); 및 Wriggers et al., Curr Trends in Peptide Science 80(6): 736-746 (2005)]을 참고한다. 예시적인 양태에서, 링커는 아미노산 서열 GGGGS(SEQ ID NO: 262)를 포함하는 펩타이드이다.
- [0104] 융합 단백질
- [0105] 예시적인 구현예에서, IL-21 뮤테인은 본원에서 기재된 임의의 IL-21 뮤테인과 구별되는 폴리펩타이드에 결합되며, 컨주게이트는 융합 폴리펩타이드 또는 융합 단백질 또는 키메라 단백질 또는 키메라 폴리펩타이드이다. 따라서, 본 개시는 본 개시의 IL-21 뮤테인 및 이중성 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 제공한다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 융합 단백질은 항원-결합 단백질에 결합된 본 개시의 IL-21 뮤테인을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항원-결합 단백질은 항체 또는 면역글로불린, 또는 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항체 단백질 산물이다.
- [0106] 종합적으로, 항체는 면역글로불린으로 알려진 혈장 단백질 패밀리를 형성하며 면역글로불린 도메인을 포함한다 (Janeway et al., Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4th ed., Elsevier Science Ltd./Garland Publishing, 1999). 본원에서 사용되는 용어 "항체"는 중쇄 및 경쇄를 포함하며 가변 영역과 불변 영역을 포함하는, 통상적인 면역글로불린 포맷을 갖는 단백질을 나타낸다. 예를 들어, 항체는 두 쌍의 동일한 폴리펩타이드쇄의 "Y형" 구조로서, 각 쌍이 하나의 (전형적으로 약 25 kDa의 분자량을 갖는) "경"쇄 및 하나의 (전형적으로 약 50 내지 70 kDa의 분자량을 갖는) "중"쇄를 갖는, IgG일 수 있다. 항체는 가변 영역 및 불변 영역을 갖는다. IgG 포맷에서, 가변 영역은 일반적으로 약 100개 내지 110개 이상의 아미노산으로, 세 개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하며, 주로 항원 인식을 담당하고, 상이한 항원에 결합하는 다른 항체 간에 실질적으로 상이하다. 불변 영역은 항체가 면역계의 세포 및 분자를 모집할 수 있도록 한다. 가변 영역은 각각의 경쇄 및 중쇄의 N-말단 영역으로 제조되는 반면, 불변 영역은 각각의 경쇄 및 중쇄의 C-말단부로 제조된다(Janeway et al., "Structure of the Antibody Molecule and the Immunoglobulin Genes", Immunobiology: The Immune System in Health and Disease, 4th ed. Elsevier Science Ltd./Garland Publishing, (1999)).
- [0107] 항체의 CDR의 일반 구조 및 특성은 당분야에서 설명되었다. 간략하게, 항체 스캐폴드에서, CDR은 중쇄 및 경쇄 가변 영역의 프레임워크 내에 포매되고, 여기서 이들은 항원 결합 및 인식을 주로 담당하는 영역을 구성한다. 가변 영역은 전형적으로 프레임워크 영역(명명된 프레임워크 영역 1~4, FR1, FR2, FR3, 및 FR4, 문헌[Kabat et al., 1991]; 또한 상기 문헌[Chothia and Lesk, 1987] 참고) 내에 적어도 3개의 중쇄 또는 경쇄 CDR을 포함한다(Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, Md.; 또한 Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883 참고).

- [0108] 항체는 당분야에 알려진 임의의 불변 영역을 포함할 수 있다. 인간 경쇄는 카파 및 람다 경쇄로 분류된다. 중쇄는 뮤, 델타, 감마, 알파, 또는 엡실론으로 분류되며, 항체의 이소형을 각각 IgM, IgD, IgG, IgA, 및 IgE로 정의한다. IgG는 비제한적으로 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함하는 몇몇 서브클래스를 갖는다. IgM은 비제한적으로 IgM1 및 IgM2를 포함하는 서브클래스를 갖는다. 본 개시의 구현예에는 항체의 모든 이러한 클래스 또는 이소형이 포함된다. 경쇄 불변 영역은, 예를 들어, 카파형 또는 람다형 경쇄 불변 영역, 예컨대, 인간 카파형 또는 람다형 경쇄 불변 영역일 수 있다. 중쇄 불변 영역은, 예를 들어 알파형, 델타형, 엡실론형, 감마형, 또는 뮤형 중쇄 불변 영역, 예컨대, 인간 알파형, 델타형, 엡실론형, 감마형, 또는 뮤형 중쇄 불변 영역일 수 있다. 따라서, 예시적인 구현예에서, 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 임의의 하나를 포함하는, 이소형 IgA, IgD, IgE, IgG, 또는 IgM의 항체이다.
- [0109] 항체는 모노클로날 항체 또는 폴리클로날 항체일 수 있다. 일부 구현예에서, 항체는 포유류, 예컨대, 마우스, 토끼, 염소, 말, 닭, 햄스터, 인간 등에 의해 제조된 자연 발생 항체와 실질적으로 유사한 서열을 포함한다. 이에 관해, 항체는 포유류 항체, 예컨대, 마우스 항체, 토끼 항체, 염소 항체, 말 항체, 닭 항체, 햄스터 항체, 인간 항체 등으로 간주될 수 있다. 소정 양태에서, 항체는 인간 항체이다. 소정 양태에서, 항체는 키메라 항체 또는 인간화 항체이다. 용어 "키메라 항체"는 2개 이상의 상이한 항체로부터의 도메인을 함유하는 항체를 나타낸다. 키메라 항체는, 예를 들어, 하나의 종으로부터의 불변 도메인 및 제2의 종으로부터의 가변 도메인을 함유할 수 있거나, 보다 일반적으로 적어도 2개 종으로부터의 아미노산 서열 신장부를 함유할 수 있다. 키메라 항체는 또한 동일한 종 내의 2개 이상의 상이한 항체의 도메인을 함유할 수 있다. 용어 "인간화"는 항체와 관련하여 사용될 때 본래의 원천 항체보다 진정한 인간 항체와 더욱 유사한 구조 및 면역학적 기능을 갖도록 조작된 비인간 원천으로부터의 적어도 CDR 영역을 갖는 항체를 나타낸다. 예를 들어, 인간화는 마우스 항체와 같은 비인간 항체로부터의 CDR을 인간 항체 내로 이식하는 것을 수반할 수 있다. 또한, 인간화는 비인간 서열을 인간 서열과 더 유사하게 만드는 선택 아미노산 치환을 수반할 수 있다.
- [0110] 항체는 효소, 예컨대, 파파인 및 펩신에 의해 단편으로 절단될 수 있다. 파파인은 항체를 절단하여 두 개의 Fab 단편 및 하나의 Fc 단편을 생성한다. 펩신은 항체를 절단하여 F(ab')₂ 단편 및 pFc' 단편을 생성한다. 본 개시의 예시적인 양태에서, 본 개시의 융합 단백질은 항원 결합 항체 단편을 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "항원 결합 항체 단편"은 항체의 항원에 결합할 수 있고 "항원-결합 단편" 또는 "항원-결합부"로도 알려진 항체 분자 부분을 나타낸다. 예시적인 경우에서, 항원 결합 항체 단편은 Fab 단편 또는 F(ab')₂ 단편이다.
- [0111] 적어도 약 12~150 kDa의 분자량 범위에 걸치며 단량체(n = 1), 이량체(n = 2), 삼량체(n = 3), 사량체(n = 4) 및 가능하게는 이를 초과하는 결합가(n) 범위를 갖는 더욱 더 많은 범위의 대안적 포맷을 생성하기 위해 항체의 구조가 탐색되었다; 이러한 대안적 포맷은 본원에서 "항체 단백질 산물"로 언급된다. 항체 단백질 산물에는 전체 항체 구조에 기반한 것들 및 전체 항원-결합능을 보유하는 항체 단편을 모사하는 것들, 예컨대, scFv, Fab 및 VHH/VH(아래에서 논의됨)가 포함된다. 그 완전한 항원 결합 부위를 보유하는 최소 항원 결합 항체 단편은 Fv 단편으로, 이는 전적으로 가변(V) 영역으로 구성된다. 분자의 안정화를 위하여 V 영역을 scFv(단일쇄 단편 가변) 단편으로 연결하기 위해 가용성, 가요성 아미노산 펩타이드 링커가 사용되거나, Fab 단편[단편, 항원-결합]을 생성하기 위해 불변(C) 도메인이 V 영역에 추가된다. scFv 및 Fab 단편은 둘 다 숙주 세포, 예컨대, 원핵 생물 숙주 세포에서 용이하게 제조될 수 있다. 기타 항체 단백질 산물에는 디설피드-결합 안정화 scFv(ds-scFv), 단일쇄 Fab(scFab)뿐만 아니라, 디아바디, 트리아바디 및 테트라바디 같은 이량체 및 다량체 항체 포맷, 또는 올리고머화 도메인에 결합된 scFv로 구성된 상이한 포맷을 포함하는 미니바디(miniAb)가 포함한다. 가장 작은 단편은 낙타과 중쇄 Ab의 VHH/VH뿐만 아니라 단일 도메인 Ab(sdAb)이다. 신규한 항체 포맷을 생성하기 위해 가장 빈번하게 사용되는 빌딩 블록은 단일쇄 가변(V)-도메인 항체 단편(scFv)으로, 이는 약 15개 아미노산 잔기의 펩타이드 링커에 의해 결합된 중쇄 및 경쇄(VH 및 VL 도메인)로부터의 V 도메인을 포함한다. 펩티바디 또는 펩타이드-Fc 융합체는 또 다른 항체 단백질 산물이다. 펩티바디의 구조는 Fc 도메인 상에 이식된 생물 활성 펩타이드로 구성된다. 펩티바디는 당분야에 잘 설명되어 있다. 예컨대, 문헌[Shimamoto et al., mAbs 4(5): 586-591 (2012)]을 참고한다.
- [0112] 기타 항체 단백질 산물은 단일쇄 항체(SCA); 디아바디; 트리아바디; 테트라바디; 이중특이적 또는 삼중특이적 항체 등이 포함된다. 이중특이적 항체는 다섯 가지 주요 클래스로 구분될 수 있다: BsIgG, 부가형 IgG(appended IgG), BsAb 단편, 이중특이적 융합 단백질 및 BsAb 컨주게이트. 예컨대, 문헌[Spieß et al., Molecular Immunology 67(2) Part A: 97-106 (2015)]을 참고한다.
- [0113] 예시적인 양태에서, 본 개시의 융합 단백질은 이러한 항체 단백질 산물 중 임의의 하나를 포함한다. 예시적인

양태에서, 본 개시의 융합 단백질은 scFv, Fab VHH/VH, Fv 단편, ds-scFv, scFab, 이량체 항체, 다량체 항체 (예컨대, 디아바디, 트리아바디, 테트라바디), 미니Ab, 낙타과 중쇄 항체의 펩티바디 VHH/VH, sdAb, 디아바디; 트리아바디; 테트라바디; 이중특이적 또는 삼중특이적 항체, BsIgG, 부가형 IgG, BsAb 단편, 이중특이적 융합 단백질, 및 BsAb 컨주게이트 중 임의의 하나를 포함한다.

[0114] 예시적인 경우에서, 본 개시의 융합 단백질은 단량체 형태, 또는 중합체, 올리고머, 또는 다량체 형태인 항체 단백질 산물을 포함한다. 항체가 2개 이상 별개의 항원 결합 영역 단편을 포함하는 소정 구현예에서, 항체에 의해 인식되고 결합되는 별개의 에피토프의 수에 따라 항체는 이중특이적, 삼중특이적, 또는 다중특이적, 또는 2가, 3가, 또는 다가로 간주된다.

[0115] 예시적인 구현예에서, 항체, 항원 결합 항체 단편 또는 항체 단백질 산물은 종양 항원에 결합한다. 예시적인 양태에서, 종양 항원은 바이러스 단백질로부터 유래되는 항원, 점 돌연변이로부터 유래되는 항원, 또는 암-생식계 열 유전자에 의해 인코딩되는 항원이다. 예시적인 양태에서, 종양 항원은 p53, KRAS, NRAS, MAGEA, MAGEB, MAGEC, BAGE, GAGE, LAGE/NY-ESO1, SSX, 티로시나제, gp100/pmel17, Melan-A/MART-1, gp75/TRP1, TRP2, CEA, RAGE-1, HER2/NEU, WT1이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 융합 단백질의 항체, 항원 결합 항체 단편 또는 항체 단백질 산물은 면역치료법 제제에 결합하거나 본원에서 기재된 바와 같은 면역치료법 제제이다. 예시적인 양태에서, 본 개시의 융합 단백질의 항체, 항원 결합 항체 단편 또는 항체 단백질 산물은 본원에서 기재된 바와 같이 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 조혈 인자에 결합한다.

[0116] 예시적인 구현예에서, 본 개시의 융합 단백질은 사이토카인(예컨대, 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인) 및 항체, 이의 항원 결합 항체 단편 또는 항체 단백질 산물을 포함하며, 이는 비제한적으로 본원에서 기재된 임의의 것들을 포함하는 면역 체크포인트 경로의 단백질, 종양 항원, 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 기타 조혈 인자에 결합한다. 예시적인 구현예에서, 본 개시의 융합 단백질은 사이토카인(예컨대, 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인) 및 항체, 이의 항원 결합 항체 단편 또는 항체 단백질 산물을 포함하며, 이는 CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, CEACAM-1, TIGIT, LAG3, CD112, CD112R, CD96, TIM3, BTLA, 또는 공동-자극 수용체: ICOS, OX40, 41BB, CD27, GITR로 구성되는 군으로부터 선택되는 면역 체크포인트 경로의 단백질에 결합한다.

[0117] 다른 구현예에서, 본 개시의 융합 단백질은 면역 체크포인트 경로의 단백질에 결합하는 사이토카인 및 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)를 포함한다. 적합한 사이토카인에는, 예를 들어, TH-1-형 반응을 증강시키는 사이토카인; 및 STAT 1, 3, 4, 또는 5를 활성화하는 사이토카인이 포함된다. 일부 구현예에서, 사이토카인은 인터류킨이다. 다른 구현예에서, 사이토카인은 T 세포 활성을 증강시키는 인터류킨, 예컨대, IL-2, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, 또는 IL-21이다. 이러한 사이토카인은 이들 각각의 수용체에 대한 친화도를 약화시키기 위해 (예컨대, 돌연변이를 통해) 개질될 수 있다. 이러한 뮤테인은 표적을 벗어난 원치않는 상호작용을 감소시킴으로써 개선된 안전성 프로필을 나타낼 수 있다. 따라서, 사이토카인은 IL-2, IL-7, IL-10, IL-12, IL-15, 또는 IL-21 뮤테인을 생성하도록 개질될 수 있다. 특정 구현예에서, 사이토카인은 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인이다. 면역 체크포인트 경로의 단백질에 결합하는 적합한 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)에는, 예를 들어, CTLA-4, PD-1, PD-L1, PD-L2, B7-H3, B7-H4, TIGIT, LAG3, CD112 TIM3, BTLA, 또는 공동-자극 수용체: ICOS, OX40, 41BB, 또는 GITR에 결합하는 것들이 포함된다. 특정 구현예에서, 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 PD-1(예컨대, 인간 PD-1)에 결합한다.

[0118] 다른 구현예에서, 본 개시의 융합 단백질은 사이토카인, 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편), 및 적어도 하나의 추가적인 표적화 모이어티를 포함하는 다중특이적 융합 단백질이다. 예를 들어, 본 개시의 융합 단백질은 사이토카인, 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편), 및 하나의 추가적인 표적화 모이어티를 포함하는 삼중특이적 융합 단백질일 수 있다.

[0119] 예시적인 구현예에서, 본 개시의 융합 단백질은 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인 및 PD-1 결합 길항제를 포함한다. 용어 "PD-1 결합 길항제"는 PD-1과 하나 이상의 그 결합 파트너, 예컨대 PD-L1, PD-L2의 상호작용으로 일어나는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나, 방해하는 분자를 나타낸다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1과 하나 이상의 그 결합 파트너의 결합을 억제하는 분자이다. 특정 양태에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1의 PD-L1 및/또는 PD-L2로의 결합을 억제한다. 예를 들어, PD-1 결합 길항제에는 PD-1과 PD-L1 및/또는 PD-L2의 상호작용으로 일어나는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나, 방해하는 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 면역접착소, 융합 단백질, 올리고펩타이드 및 다른 분자가 포함된다. 하나의 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 기능이상 T-세포의 기능이상을 줄이기(예컨대, 항원 인식에 대한 효과기 반응을 증강시키기) 위해 PD-1을 통한 신호전달로 매개되는 T 림프구 상에서 발현되는

세포 표면 단백질에 의해 또는 이를 통해 매개되는 음성적 공동-자극 신호를 감소시킨다. 일부 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 항-PD-1 항체이다. 항-PD-1 항체의 예에는 니블루맵(BMS-936558), 캄브롤리주맵(MK-3475), BMS 936558, BMS-936559, TSR-042(Tesaro), ePDR001(Novartis), 및 피딜리주맵(CT-011)이 포함된다. PD-1 결합 길항제의 추가적인 구체예를 아래에 제공한다.

[0120] 예시적인 구현예에서, PD-1 결합 길항제는 PD-1에 결합하는 항원-결합 단백질을 포함하거나, 이로 본질적으로 구성되거나, 이로 구성된다. 예시적인 양태에서, 항원-결합 단백질은 PD-1에 결합하는 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항체 단백질 산물이다.

[0121] 예시적인 양태에서, 본 개시의 융합 단백질은 본원에서 기재된 바와 같은 IL-21 뮤테인, 및 항-PD-1 항체(본원에서 기재된 바와 같음), 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 모노클로날 IgG이다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 1가 또는 2가 이다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 인간 PD-1에 결합하며, 이는 SEQ ID NO: 263의 아미노산 서열을 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 게잡이원숭이 PD-1에 결합하며, 이는 SEQ ID NO: 264의 아미노산 서열을 갖는다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 인간 PD-1 및 게잡이원숭이 PD-1 둘 다에 결합한다. 예시적인 경우에서, 본 개시의 융합 단백질은 IL-21 뮤테인(본원에서 기재된 바와 같음) 및 항-PD-1 항체(본원에서 기재된 바와 같음)를 포함한다.

[0122] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 PD-1로의 결합 강도는 K_D 의 측면에서 기재될 수 있다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 K_D 는 약 10^{-1} M, 약 10^{-2} M, 약 10^{-3} M, 약 10^{-4} M, 약 10^{-5} M, 약 10^{-6} M, 약 10^{-7} M, 약 10^{-8} M, 또는 약 10^{-9} M 이하이다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 K_D 는 마이크로몰 농도, 나노몰 농도, 피코몰 농도 또는 펩토몰 농도이다. 예시적인 양태에서, 본원에서 제공된 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 K_D 는 약 10^{-4} 내지 10^{-6} M, 또는 10^{-7} 내지 10^{-9} M, 또는 10^{-10} 내지 10^{-12} M, 또는 10^{-13} 내지 10^{-15} M의 범위 내이다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 인간 PD-1, 게잡이원숭이 PD-1, 또는 둘 다에 대해 높은 친화도를 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 100 pM 미만, 선택적으로, 약 1 pM 내지 약 50 pM의 인간 PD-1에 대한 K_D 를 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 약 1 pM 내지 약 20 pM 내의 또는 약 10 pM 미만의 인간 PD-1에 대한 K_D 를 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 100 pM 미만, 선택적으로, 약 1 pM 내지 약 75 pM의 게잡이원숭이 PD-1에 대한 K_D 를 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 약 1 pM 내지 약 20 pM 내의 또는 10 pM 미만의 게잡이원숭이 PD-1에 대한 K_D 를 갖는다.

[0123] 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 PD-1과 하나 이상의 그 결합 파트너, 예컨대 PD-L1, PD-L2의 상호작용으로 일어나는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나, 방해하는 PD-1 결합 길항제이다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 PD-1이 그 리간드 PD-L1 또는 PD-L2에 결합하는 것을 차단한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 PD-1 및 PD-L1 또는 PD-L2 간 결합 상호작용을 적어도 50% 억제한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 PD-1 및 PD-L1 또는 PD-L2 간 결합 상호작용의 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 또는 적어도 약 70% 억제를 나타낸다.

[0124] 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 혼합 림프구 반응(MLR)에서 T 세포에 의한 IL-2의 PD-1-매개 제조를 억제한다. 예시적인 양태에서, MLR에서 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 IC_{50} 은 약 0.1 nM 내지 약 5 nM 내이다. 예시적인 양태에서, MLR에서 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 IC_{50} 은 2 nM 미

만 또는 1 nM 미만이다. 예시적인 양태에서, MLR에서 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물의 IC₅₀은 약 0.5 nM 내지 약 2 nM이다.

[0125] 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) SEQ ID NO: 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 및 382로 구성되는 군으로부터 선택되는 중쇄(HC) 상보성-결정 영역(CDR) 1 아미노산 서열(표 D 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) SEQ ID NO: 313, 323, 333, 343, 353, 363, 373, 및 383으로 구성되는 군으로부터 선택되는 HC CDR2 아미노산 서열(표 D 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) SEQ ID NO: 314, 324, 334, 344, 354, 364, 374, 및 384로 구성되는 군으로부터 선택되는 HC CDR3 아미노산 서열(표 D 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 및 385로 구성되는 군으로부터 선택되는 경쇄(LC) CDR1 아미노산 서열(표 D 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (e) 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 및 386으로 구성되는 군으로부터 선택되는 LC CDR2 아미노산 서열(표 D 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 및 387로 구성되는 군으로부터 선택되는 LC CDR3 아미노산 서열(표 D 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (g) (a)~(f) 중 임의의 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 조합을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 CDR을 포함한다.

[표 D]

	20A2	20C1	22D4	20C1.006	20C1.009	20A2.003	22D4.006	22D4.017
HC CDR1	312	322	332	342	352	362	372	382
HC CDR2	313	323	333	343	353	363	373	383
HC CDR3	314	324	334	344	354	364	374	384
LC CDR1	315	325	335	345	355	365	375	385
LC CDR2	316	326	336	346	356	366	376	386
LC CDR3	317	327	337	347	357	367	377	387

[0126] 번호는 관련 SEQ ID NO를 나타낸다.

[0127] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 표 D에 나타난 LC CDR1 아미노산 서열, LC CDR2 아미노산 서열, 및 LC CDR3 아미노산 서열 및 표 D에 나타난 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1개 또는 2개를 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 표 D에 나타난 HC CDR1 아미노산 서열, HC CDR2 아미노산 서열, 및 HC CDR3 아미노산 서열 및 표 D에 나타난 LC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1개 또는 2개를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 CDR을 포함한다.

[0128] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 표 D의 하나의 열에서 SEQ ID NO에 의해 표시되는 아미노산 서열 중 3개, 4개, 5개, 또는 모든 6개를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 표 D의 하나의 열의 SEQ ID NO에 의해 표시되는 각각의 LC CDR 아미노산 서열 및 표 D의 같은 하나의 열 또는 또 다른 하나의 열에서 SEQ ID NO에 의해 표시되는 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1개 또는 2개를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 표 D의 하나의 열의 SEQ ID NO에 의해 표시되는 각각의 HC CDR 아미노산 서열 및 표 D의 같은 하나의 열 또는 또 다른 하나의 열에서 SEQ ID NO에 의해 표시되는 LC CDR 아미노산 서열의 적어도 1개 또는 2개를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) SEQ ID NO: 312~317; (b) SEQ ID NO: 322~327; (c) SEQ ID NO: 332~337; (d) SEQ ID NO: 342~347; (e) SEQ ID NO: 352~357; (f) SEQ ID NO: 362~367; (g) SEQ ID NO: 372~377; 및 (h) SEQ ID NO: 382~387로 구성되는 군으로부터 선택되는 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 특정 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 20A2, 20C1, 22D4, 20C1.006, 20C1.009, 20A2.003, 22D4.006, 또는 22D4.017 항체 중 임의의 하나에 대해 표 D에서의 CDR 아미노산 서열의 모든 6개를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 CDR을 포함한다.

[0129] 예시적인 경우에서, 표 D의 아미노산 서열은 적어도 하나 이상의(예컨대, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의) 개체 아미노산(들)에 의해 분리된다. 예시적인 경우에서, LC CDR1 및 LC CDR2의 서열 간 약 10개 내지 약 20개 아미노산 그리고 LC CDR2 및 LC CDR3의 서열 간 약 25개 내지 약 40개 아미노산이 존재한다. 예시적인 경우에서, LC CDR1 및 LC CDR2의 서열 간 약 14개 내지 약 16개 아미노산 그리고 LC CDR2 및 LC CDR3의 서열 간 약 30개 내지 약 35개 아미노산이 존재한다. 예시적인 경우에서, HC CDR1 및 HC CDR2의 서열 간 약 10개 내지 약 20개 아미노산 그리고 HC CDR2 및 HC CDR3의 서열 간 약 25개 내지 약 40개

아미노산이 존재한다. 예시적인 경우에서, HC CDR1 및 HC CDR2의 서열 간 약 14개 내지 약 16개 아미노산 그리고 HC CDR2 및 HC CDR3의 서열 간 약 30개 내지 약 35개 아미노산이 존재한다.

- [0130] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) 318, 328, 338, 348, 358, 368, 378, 및 388로 구성되는 군으로부터 선택되는 중쇄 가변 영역 아미노산 서열(표 E 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 319, 329, 339, 349, 359, 369, 379, 및 389로 구성되는 군으로부터 선택되는 경쇄 가변 영역 아미노산 서열(표 E 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 가변 영역을 포함한다.

[표 E]

	20A2	20C1	22D4	20C1.006	20C1.009	20A2.003	22D4.006	22D4.017
HC 가변	318	328	338	348	358	368	378	388
LC 가변	319	329	339	349	359	369	379	389
HC(전장)	320	330	340	350	360	370	380	390
LC(전장)	321	331	341	351	361	371	381	391

- [0131] 번호는 관련 SEQ ID NO를 나타낸다.

- [0132] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) SEQ ID NO: 318 및 319; (b) SEQ ID NO: 328 및 329; (c) SEQ ID NO: 338 및 339; (d) SEQ ID NO: 348 및 349; (e) SEQ ID NO: 358 및 359; (f) SEQ ID NO: 368 및 369; (g) SEQ ID NO: 378 및 379; 및 (h) SEQ ID NO: 388 및 389로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다.

- [0133] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) 320, 330, 340, 350, 360, 370, 380, 및 390으로 구성되는 군으로부터 선택되는 중쇄 아미노산 서열(표 E 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 321, 331, 341, 351, 361, 371, 381, 및 391로 구성되는 군으로부터 선택되는 경쇄 아미노산 서열(표 E 참고) 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 가변 영역을 포함한다.

- [0134] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) SEQ ID NO: 320 및 321; (b) SEQ ID NO: 330 및 331; (c) SEQ ID NO: 340 및 341; (d) SEQ ID NO: 350 및 351; (e) SEQ ID NO: 360 및 361; (f) SEQ ID NO: 370 및 371; (g) SEQ ID NO: 380 및 381; 및 (h) SEQ ID NO: 390 및 391로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 영역을 포함한다.

- [0135] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편) 중쇄 아미노산 서열은 본원에서 기재된 바와 같이, 전하쌍 돌연변이 세트를 포함한다. 특정 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편) 중쇄 아미노산 서열은 V1, V103, 및 V131 전하쌍 돌연변이로부터 선택되는 전하쌍 돌연변이를 포함한다.

- [0136] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 상기-참조된 아미노산 서열과 유사한 아미노산 서열을 포함하지만, 항원-결합 단백질은 그 생물학적 기능, 예컨대, PD-1, 예컨대, 인간 PD-1, 게잡이원숭이 PD-1에 결합하거나, PD-1과 하나 이상의 그 결합 파트너, 예컨대 PD-L1 또는 PD-L2의 상호작용으로 일어나는 신호 전달을 감소시키거나, 차단하거나, 억제하거나, 무효화하거나, 방해하는 그 능력을 실질적으로 보유한다.

- [0137] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 상기-참조된 아미노산 서열(들) 대비 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개 이상의 아미노산만 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 참조 서열의 변이체 서열을 포함하며, 이 변이체 서열은 참조 서열 대비 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하다. 예시적인 양태에서, 항원-결합 단백질은 CDR 밖에서 일어나는 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하며, 예컨대, 하나 이상의 아미노산 치환은 중쇄 또는 경쇄의 프레임워크 영역(들) 내에서 일어난다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 하나 이상의 아미노산 치환을 포함하지만 항원-결합 단백질은 6개 CDR의 아미노산 서열을 보유한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 상기-참조 아미노산 서열(들) 대비 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 또는 6개 이상의 보존적 아미노산 치환만을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

- [0138] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 상기-참조 아미노산 서열(들)과 약 30% 이상, 약 50% 이상, 또는 약 70% 이상의 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항원-결합 단백질은 상기-참조 아미노산 서열과 적어도 30%, 적어도 40%, 적어도 50%, 적어도 60%, 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 서열 동일성을 갖거나, 90% 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항원-결합 단백질은 상기-참조 아미노산 서열의 전장을 따라 적어도 70%, 적어도 80%, 적어도 85%, 적어도 90% 또는 90% 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항원-결합 단백질은 상기-참조 아미노산의 전장을 따라 적어도 95%, 96%, 97%, 98% 또는 99% 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0139] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 참조 서열의 변이체 서열을 포함하며, 이 변이체 서열은 상기-참조 서열 대비 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 참조 서열의 변이체 서열을 포함하며, 이 변이체 서열은 상기-참조 서열 대비 적어도 또는 약 80% 서열 동일성을 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 참조 서열의 변이체 서열을 포함하며, 이 변이체 서열은 상기-참조 서열 대비 적어도 또는 약 90% 서열 동일성을 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 참조 서열의 변이체 서열을 포함하며, 이 변이체 서열은 상기-참조 서열 대비 적어도 또는 약 95% 서열 동일성을 갖는다.
- [0140] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 표 D의 하나의 열에서 SEQ ID NO의 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개 서열 및 임의의 SEQ ID NO: 312~387과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 적어도 하나의 변이체 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) SEQ ID NO: 312~317; (b) SEQ ID NO: 322~327; (c) SEQ ID NO: 332~337; (d) SEQ ID NO: 342~347; (e) SEQ ID NO: 352~357; (f) SEQ ID NO: 362~367; (g) SEQ ID NO: 372~377; 및 (h) SEQ ID NO: 382~387으로부터 선택되는 서열 세트의 1개, 2개, 3개, 4개, 또는 5개 서열을 포함하며, 여기서 항체 또는 이의 단편은 세트의 적어도 하나의 서열과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 적어도 하나의 변이체 서열을 추가로 포함한다. 예를 들어, 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 SEQ ID NO: 312~317의 4개 서열, 즉 SEQ ID NO: 312~315를 포함하며, 여기서 항체 또는 이의 단편은 2개의 변이체 서열을 포함하고, 하나의 변이체 서열은 SEQ ID NO: 316과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%) 서열 동일성을 가지며 또 다른 변이체 서열은 SEQ ID NO: 317과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 영역을 포함한다.
- [0141] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편) 산물은 임의의 SEQ ID NO: 318, 319, 328, 329, 338, 339, 348, 349, 358, 359, 368, 369, 378, 379, 388, 및 389와 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열쌍을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항체 또는 이의 단편은 (a) SEQ ID NO: 318 및 319; (b) SEQ ID NO: 328 및 329; (c) SEQ ID NO: 338 및 339; (d) SEQ ID NO: 348 및 349; (e) SEQ ID NO: 358 및 359; (f) SEQ ID NO: 368 및 369; (g) SEQ ID NO: 378 및 379; 및 (h) SEQ ID NO: 388 및 389와 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열쌍을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 서열쌍: 표 E의 하나의 서열 및 임의의 SEQ ID NO: 318, 319, 328, 329, 338, 339, 348, 349, 358, 359, 368, 369, 378, 379, 388, 및 389와 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열인 또 다른 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 서열쌍: (a) SEQ ID NO: 318 및 319; (b) SEQ ID NO: 328 및 329; (c) SEQ ID NO: 338 및 339; (d) SEQ ID NO: 348 및 349; (e) SEQ ID NO: 358 및 359; (f) SEQ ID NO: 368 및 369; (g) SEQ ID NO: 378 및 379; 및 (h) SEQ ID NO: 388 및 389로부터 선택되는 하나의 서열, 및 (a)~(u)의 서열과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열인 또 다른 서열을 포함한다. 예를 들어, 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 SEQ ID NO: 318의 서열을 포함하며 SEQ ID NO 319와 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 영역을 포함한다.
- [0142] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)은 임의의 SEQ ID NO: 320, 321, 330, 331, 340, 341, 350, 351, 360, 361, 370, 371, 380, 381, 390, 및 391과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도

약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열쌍을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) SEQ ID NO: 320 및 321; (b) SEQ ID NO: 330 및 331; (c) SEQ ID NO: 340 및 341; (d) SEQ ID NO: 350 및 351; (e) SEQ ID NO: 360 및 361; (f) SEQ ID NO: 370 및 371; (g) SEQ ID NO: 380 및 381; 및 (h) SEQ ID NO: 390 및 391과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열쌍을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 서열쌍: 표 E의 하나의 서열 및 임의의 SEQ ID NO: 320, 321, 330, 331, 340, 341, 350, 351, 360, 361, 370, 371, 380, 381, 390, 및 391과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열인 또 다른 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 서열쌍: (a) SEQ ID NO: 320 및 321; (b) SEQ ID NO: 330 및 331; (c) SEQ ID NO: 340 및 341; (d) SEQ ID NO: 350 및 351; (e) SEQ ID NO: 360 및 361; (f) SEQ ID NO: 370 및 371; (g) SEQ ID NO: 380 및 381; 및 (h) SEQ ID NO: 390 및 391로부터 선택되는 하나의 서열, 및 (a)~(u)의 서열과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열인 또 다른 서열을 포함한다. 예를 들어, 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 SEQ ID NO: 320의 서열을 포함하며 SEQ ID NO 321과 적어도 또는 약 70%(예컨대, 적어도 약 80%, 적어도 약 90%, 적어도 약 95%) 서열 동일성을 갖는 변이체 서열을 추가로 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 영역을 포함한다.

[0143] 추가적인 예시적 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 반감기/안정성을 개선하기 위해 또는 항체를 발현/제조 가능성을 위해 더 적합하게 만들기 위해(예컨대, IL-21 뮤테인을 갖는 융합 단백질로), 자연 발생 대응부 대비 하나 이상의 아미노산 개질을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 항-PD-1 항체 및 Fc 수용체 간 상호작용을 방지하거나 감소시키도록 설계된다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 Fc γ 수용체와 상호작용하는 능력이 없는 불변 영역을 포함하는 안정한 효과기 기능부재(SEFL) 항체이다. SEFL 항체는 당분야에 알려져 있다. 예컨대, 문헌[Liu et al., J Biol Chem 292: 1876-1883 (2016); 및 Jacobsen et al., J. Biol. Chem. 292: 1865-1875 (2017)]을 참고한다. 예시적인 양태에서, SEFL 항체는 EU 시스템에 따라 넘버링되는 하나 이상의 하기 돌연변이: L242C, A287C, R292C, N297G, V302C, L306C 및/또는 K334C를 포함한다. 예시적인 양태에서, SEFL 항체는 N297G를 포함한다. 예시적인 양태에서, SEFL 항체는 A287C, N297G, 및 L306C를 포함한다. 다른 예시적인 양태에서, SEFL 항체는 R292C, N297G, 및 V302C를 포함한다(즉, SEFL2-2).

[0144] 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 다른 반감기 연장(HLE) 개질을 포함할 수 있다. 예시적인 경우에서, HLE 개질은 중쇄 불변 영역에서 일어나며 EU 시스템에 따라 넘버링되는 하나 이상의 하기 돌연변이: M252Y, S254T, 및 T256E를 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 M252Y, S254T, 및 T256E 중 1개 또는 2개를 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 모든 3개의 M252Y, S254T, 및 T256E를 포함한다. 예시적인 양태에서, 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 545 또는 SEQ ID NO: 547 또는 SEQ ID NO: 549의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 545 또는 SEQ ID NO: 547 또는 SEQ ID NO: 549와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, HLE 개질은 중쇄 불변 영역에서 일어나며 EU 시스템에 따라 넘버링되는 하나 이상의 하기 돌연변이: L309D, Q311H, 및 N434S를 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 L309D, Q311H, 및 N434S 중 1개, 2개 또는 모든 3개를 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 모든 3개의 L309D, Q311H, 및 N434S를 포함한다. 예시적인 양태에서, 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 544 또는 SEQ ID NO: 546 또는 SEQ ID NO: 548의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 544 또는 SEQ ID NO: 546 또는 SEQ ID NO: 548과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0145] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 SEFL2-2 개질 및 HLE 개질을 포함한다. 일부 경우에서, HLE 개질은 M252Y, S254T, 및 T256E 중 1개 또는 2개 또는 모든 3개를 포함한다. 예시적인 양태에서, 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 551 또는 SEQ ID NO: 553 또는 SEQ ID NO: 555의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 551 또는 SEQ ID NO: 553 또는 SEQ ID NO: 555와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%,

약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, HLE 개질은 L309D, Q311H, 및 N434S 중 1개 또는 2개 또는 모든 3개를 포함한다. 예시적인 양태에서, 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 550 또는 SEQ ID NO: 552 또는 SEQ ID NO: 554의 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 550 또는 SEQ ID NO: 552 또는 SEQ ID NO: 554와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 중쇄는 후술되는 바와 같은 전하쌍 돌연변이를 추가로 포함한다.

[0146] 진핵생물 세포에서, 2가지 유형의 글리코실화 반응: (1) 글리칸이 인식 서열 Asn-X-Thr/Ser의 아스파라긴에 부착되며, 식 중 "X"는 프롤린 이외의 임의의 아미노산인, N-결합 글리코실화, 및 (2) 글리칸이 세린 또는 트레오닌에 부착되는 O-결합 글리코실화가 일어난다. N-결합 글리코실화는 소포체(ER)에서 일어나며, 여기서 복잡한 반응 세트가 본질적으로 2개의 GlcNAc 잔기 및 3개의 Man 잔기로 제조되는 코어 글리칸 구조의 부착을 일으킨다. ER에서 형성되는 글리칸 복합체는 골지 기구에서 효소의 작용에 의해 개질된다. 당류가 효소에 대해 비교적 접근 불가능한 경우, 이는 전형적으로 원래 HM 형태로 유지된다. 효소가 당류에 접근할 수 있는 경우, 여러 Man 잔기가 절단 제거되고 당류가 추가 개질되어, 복합 유형 N-글리칸 구조를 생성한다. 예를 들어, 시스-골지에 있는 만노시다제-1은 HM 글리칸을 절단하거나 가수분해할 수 있는 반면, 내측-골지에 있는 푸코실트랜스퍼라제 FUT-8은 글리칸을 푸코실화한다(Hanrue Imai-Nishiya (2007), BMC Biotechnology, 7:84). 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 N-글리코실화되며, 예컨대, 중쇄의 특정 아미노산에 공유 부착된 하나 이상의 당 모이어티(예컨대, 글리칸, 당류)를 포함한다. 대안적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 글리코실화되지 않거나 중쇄의 특정 아미노산에 공유 부착된 임의의 당 모이어티(예컨대, 글리칸, 당류)를 포함하지 않는다.

[0147] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 284의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 284와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 284의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 284와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하며, 추가로 링커를 포함한다. 예시적인 경우에서, 링커는 SEQ ID NO: 262의 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 287의 중쇄 불변 영역 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 287과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 284의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 284와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하며, C-말단 Lys는 클리핑되거나 제거된다. 이에 관해, 일부 양태에서, 항-PD-1 항체는 C-말단 라이신이 없는 중쇄 불변 영역을 포함하며, SEQ ID NO: 285의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 285와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일반적으로, 항체의 C-말단 라이신은 발현 동안 카복시펩티다제에 의한 절단을 거친다. C-말단 Lys이 없는 중쇄 불변 영역은 유리하게는 카복시펩티다제가 항-PD-1 항체의 중쇄 상에 작용하는 것을 방지한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 C-말단 Lys이 없는 중쇄 불변 영역을 포함하며 추가로 링커를 포함한다. 예시적인 경우에서, 링커는 SEQ ID NO: 262의 아미노산 서열을 포함한다. 따라서, 일부 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 286의 중쇄 불변 영역 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 286과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 284의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 284와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과와 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하며, 비제한적으로 L242C, A287C, R292C, N297G, V302C, L306C, 및/또는 K334C를 포함하는, 항-

PD-1 항체 및 Fc 수용체 간 상호작용을 방지하거나 감소시키는 하나 이상의 SEFL 돌연변이를 갖는다. 예시적인 양태에서, SEFL 돌연변이는 항-PD-1 항체가 SEQ ID NO: 265의 중쇄 불변 영역 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 265와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하도록 하는 SEFL2-2 돌연변이: R292C, N297G, 및 V302C 이다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEFL2-2 돌연변이를 가지며 C-말단 Lys은 클리핑되거나 제거된 중쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 266의 서열을 포함할 수 있다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEFL2-2 돌연변이, 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys, 및 링커를 갖는 중쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 267의 서열을 포함할 수 있다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEFL2-2 돌연변이 및 링커를 가지며 C-말단 Lys이 클리핑되지 않은 중쇄 불변 영역을 포함한다. 이러한 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 282의 서열을 포함할 수 있다.

[0148] 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 항-PD-1 항체의 Fc에 부착된다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 항체의 2개 중쇄 중 하나에 부착된다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 항체의 2개 중쇄 중 하나의 C-말단에 부착된다.

[0149] 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 하나의 IL-21 뮤테인만을 포함한다(즉, 융합 단백질은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함함). 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 항체의 2개 중쇄 중 하나의 C-말단에 부착된다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질이 하나의 IL-21 뮤테인만을 포함하는 경우, 항체의 Fc은 2개 중쇄의 이중이량체화를 유도하도록 설계된 개질을 포함한다(하나의 중쇄는 IL-21 뮤테인에 융합되며 하나의 중쇄에는 IL-21 뮤테인이 없음). 이러한 개질에는 Fc 돌연변이, 예컨대 구멍-내-매듭(knobs-into-holes), 듀오바디(DuoBodies), 애자이메트릭(Azymetric), 전하쌍, HA-TF, SEED바디(SEEDbody), 및 상이한 단백질 A 친화도를 갖는 개질이 포함된다. 예컨대, 문헌[Spieß et al., Molecular Immunology, 67(2, Part A), 2015, pp. 95-106]을 참고한다. 구멍-내-매듭 돌연변이에는 제1 중쇄의 T366W, 및 제2 중쇄의 T366S, L368A, 및/또는 Y407V가 포함된다. 예컨대, 문헌[Ridgway et al., Protein Eng., 9 (1996), pp. 617-621; 및 Atwell et al., J. Mol. Biol., 270 (1997), pp. 26-35]을 참고한다. 듀오바디 돌연변이에는 제1 중쇄의 F405L 및 제2 중쇄의 K409R이 포함된다. 예컨대, 문헌[Labrijn et al., Proc. Natl. Acad. Sci. U.S.A., 110 (2013), pp. 5145-5150]을 참고한다. 애자이메트릭 돌연변이에는 제1 중쇄의 T350V, L351Y, F405A, 및/또는 Y407V, 및 제2 중쇄의 T350V, T366L, K392L, 및/또는 T394W가 포함된다. 예컨대, 문헌[Von Kreudenstein et al., mAbs, 5 (2013), pp. 646-654]을 참고한다. HA-TF 돌연변이에는 제1 중쇄의 S364H 및/또는 F405A, 및 제2 중쇄의 Y349T 및/또는 T394F가 포함된다. 예컨대, 문헌[Moore et al., mAbs, 3 (2011), pp. 546-557]을 참고한다. SEED바디 돌연변이에는 제1 중쇄의 IgG/A 키메라 돌연변이 및 제2 중쇄의 IgG/A 키메라 돌연변이가 포함된다. 예컨대, 문헌[Davis et al., Protein Eng. Des. Sel., 23 (2010), pp. 195-202]을 참고한다. 차별적인 단백질 A 친화도 돌연변이에는 하나의 중쇄에 H435R이 포함되며 다른 중쇄에는 돌연변이가 없다. 예컨대, US 특허 번호 8,586,713을 참고한다.

[0150] 특정 예에서, 돌연변이는 전하쌍 돌연변이이다. 하기는 EU 시스템에 따라 넘버링되는 이러한 전하쌍 돌연변이의 예이다. 전하쌍 돌연변이에는 제1 중쇄의 K409D 및 제2 중쇄의 D399K; 제1 중쇄의 K392D 및 제2 중쇄의 E356K; 또는 제1 중쇄의 K409D 및 K392D가 둘 다 및 제2 중쇄의 D399K 및 E356K가 둘 다 포함된다(후자는 본원에서 "V1"로 표시됨). 예컨대, 문헌[Gunasekaran et al., J Biol Chem 285: 19637-19646 (2010)]을 참고한다. 또 다른 특정 예에서, 의자쌍 돌연변이에는 제1 중쇄의 K439D, K392D, 및 K409D; 및 제2 중쇄의 E356K 및 D399K가 포함된다(본원에서 "V103"으로 명명됨). 또 다른 특정 예에서, 의자쌍 돌연변이에는 제1 중쇄의 K360E, K370E, K392E, 및 K409D; 및 제2 중쇄의 E357K 및 D399K가 포함된다(본원에서 "V131"으로 명명됨). 전하쌍 돌연변이에는 또한 제1 중쇄의 K370D 및 제2 중쇄의 E357K; 또는 제1 중쇄의 모든 3개의 K409D, K392D, 및 K370D 및 제2 중쇄의 모든 3개의 D399K, E357K, 및 E356K가 포함될 수 있다(본원에서 "V4"로 명명됨). 추가적인 전하쌍 돌연변이에는 또한 제1 중쇄의 D221E, P228E, 및/또는 L368E 및 제2 중쇄의 D221R, P228R, 및/또는 K409R이 포함된다. 예컨대, 문헌[Strop et al., J. Mol. Biol., 420 (2012), pp. 204-219]을 참고한다.

[0151] 융합 단백질이 하나의 IL-21 뮤테인만을 포함하며(즉, 융합 단백질이 IL-21 뮤테인 단량체를 포함함) 중쇄가 V1 전하쌍 돌연변이를 함유하는 구현예에서, IL-21 뮤테인은 K409D 및 K392D 돌연변이를 함유하는 중쇄(예컨대, IL-21 뮤테인이 SEQ ID NO: 294, 296, 또는 298을 포함하는 중쇄에 부착됨), 또는 D399K 및 E356K 돌연변이를 함유하는 중쇄(예컨대, IL-21 뮤테인이 SEQ ID NO: 295, 297, 또는 299를 포함하는 중쇄에 부착됨)에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, IL-21 뮤테인은 D399K 및 E356K 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착된다.

[0152] 융합 단백질이 하나의 IL-21 뮤테인만을 포함하고(즉, 융합 단백질이 IL-21 뮤테인 단량체를 포함함) 중쇄가 V4

전하쌍 돌연변이를 함유하는 구현예에서, IL-21 뮤테인은 K409D, K392D 및 K370D 돌연변이를 함유하는 중쇄(예컨대, IL-21 뮤테인이 SEQ ID NO: 288, 290, 또는 292를 포함하는 중쇄에 부착됨), 또는 D399K, E357K, 및 E356K 돌연변이를 함유하는 중쇄(예컨대, IL-21 뮤테인이 SEQ ID NO: 289, 291, 또는 293을 포함하는 중쇄에 부착됨)에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, IL-21 뮤테인은 D399K, E357K, 및 E356K 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착된다.

[0153] 융합 단백질이 하나의 IL-21 뮤테인만을 포함하고(즉, 융합 단백질이 IL-21 뮤테인 단량체를 포함함) 중쇄가 V103 전하쌍 돌연변이를 함유하는 구현예에서, IL-21 뮤테인은 K439D, K392D 및 K409D 돌연변이를 함유하는 중쇄(예컨대, IL-21 뮤테인이 SEQ ID NO: 472, 474, 또는 476을 포함하는 중쇄에 부착됨), 또는 E356K 및 D399K 돌연변이를 함유하는 중쇄(예컨대, IL-21 뮤테인이 SEQ ID NO: 473, 475, 또는 477을 포함하는 중쇄에 부착됨)에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, IL-21 뮤테인은 E356K 및 D399K 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착된다.

[0154] 융합 단백질이 하나의 IL-21 뮤테인만을 포함하고(즉, 융합 단백질이 IL-21 뮤테인 단량체를 포함함) 중쇄가 V131 전하쌍 돌연변이를 함유하는 구현예에서, IL-21 뮤테인은 K360E, K370E, K392E 및 K409D 돌연변이를 함유하는 중쇄(예컨대, IL-21 뮤테인이 SEQ ID NO: 478, 480, 또는 482를 포함하는 중쇄에 부착됨), 또는 E357K 및 D399K 돌연변이를 함유하는 중쇄(예컨대, IL-21 뮤테인이 SEQ ID NO: 479, 481, 또는 483을 포함하는 중쇄에 부착됨)에 부착될 수 있다. 특정 구현예에서, IL-21 뮤테인은 E357K 및 D399K 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착된다.

[0155] 따라서 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 본원에서 기재된 바와 같이, 전하쌍 돌연변이 세트를 포함한다. 특정 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 V1, V103, 및 V131 전하쌍 돌연변이로부터 선택되는 전하쌍 돌연변이를 포함한다.

[0156] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 284의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 284와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90% (예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하며, 하나 이상의 전하쌍 돌연변이, 예컨대 V1, V4, V103, 또는 V131 전하쌍 돌연변이를 갖는다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 284의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 284와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90% (예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하며, V1 전하쌍 돌연변이를 갖고, 여기서 제1 중쇄 불변 영역은 K409 및 K392D 돌연변이를 포함하고 제2 중쇄 불변 영역은 D399K 및 E356K 돌연변이를 포함한다. 이러한 제1 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 294의 서열을 포함할 수 있고 이러한 제2 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 295의 서열을 포함할 수 있다. 이러한 제1 및 제2 중쇄 불변 영역은 제1 및 제2 중쇄 불변 영역이 각각 SEQ ID NO: 296 및 297을 포함할 수 있도록 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys을 가질 수 있다. 이러한 제1 및 제2 중쇄 불변 영역은 제1 및 제2 중쇄 불변 영역이 각각 SEQ ID NO: 298 및 299를 포함할 수 있도록 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys 및 링커를 가질 수 있다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 V1 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. V1 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 이러한 제1 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 306의 서열을 포함할 수 있고 V1 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 이러한 제2 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 307의 서열을 포함할 수 있다. 예컨대 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys을 갖는 중쇄(SEQ ID NO: 308 및 309) 및 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys을 갖고 링커를 갖는 중쇄(SEQ ID NO: 310 및 311)를 포함하는 이러한 제1 및 제2 중쇄의 추가 변이가 고려된다.

[0157] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 284의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 284와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90% (예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하며, V4 전하쌍 돌연변이를 갖고, 여기서 제1 중쇄 불변 영역은 K409, K392D 및 K370D 돌연변이를 포함하고 제2 중쇄 불변 영역은 D399K, D399K 및 E357K 돌연변이를 포함한다. 이러한 제1 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 288의 서열을 포함할 수 있고 이러한 제2 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 289의 서열을 포함할 수 있다. 이러한 제1 및 제2 중쇄 불변 영역은 제1 및 제2 중쇄 불변 영역이 각각 SEQ ID NO: 290 및 291을 포함할 수 있도록 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys을 가질 수 있다. 이러한 제1 및 제2 중쇄 불변 영역은 제1 및 제2 중쇄 불변 영역이 각각 SEQ ID NO: 292 및 293을 포함할 수 있도록 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys 및 링커를 가질 수 있다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 V4 전하쌍 돌연

변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. V4 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 이러한 제1 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 300의 서열을 포함할 수 있고 V4 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 이러한 제2 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 301의 서열을 포함할 수 있다. 예컨대 클리핑된 C-말단 Lys을 갖는 중쇄(SEQ ID NO: 302 및 303) 및 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys을 갖고 링커를 갖는 중쇄(SEQ ID NO: 304 및 305)를 포함하는 이러한 제1 및 제2 중쇄의 추가 변이가 고려된다.

[0158] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 284의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 284와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90% (예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하며, V103 전하쌍 돌연변이를 갖고, 제1 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 484의 서열을 포함하고 제2 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 485의 서열을 포함한다. 이러한 제1 및 제2 중쇄 불변 영역은 제1 및 제2 중쇄 불변 영역이 각각 SEQ ID NO: 486 및 487을 포함할 수 있도록 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys을 가질 수 있다. 이러한 제1 및 제2 중쇄 불변 영역은 제1 및 제2 중쇄 불변 영역이 각각 SEQ ID NO: 488 및 489를 포함할 수 있도록 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys 및 링커를 가질 수 있다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 V103 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. V103 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 이러한 제1 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 484의 서열을 포함할 수 있고 V103 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 이러한 제2 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 485의 서열을 포함할 수 있다. 예컨대 클리핑된 C-말단 Lys을 갖는 중쇄(SEQ ID NO: 486 및 487) 및 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys을 갖고 링커를 갖는 중쇄(SEQ ID NO: 488 및 489)를 포함하는 이러한 제1 및 제2 중쇄의 추가 변이가 고려된다.

[0159] 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 284의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 284와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90% (예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함하며, V131 전하쌍 돌연변이를 갖고, 제1 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 478의 서열을 포함하고 제2 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 479의 서열을 포함한다. 이러한 제1 및 제2 중쇄 불변 영역은 제1 및 제2 중쇄 불변 영역이 각각 SEQ ID NO: 480 및 481을 포함할 수 있도록 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys을 가질 수 있다. 이러한 제1 및 제2 중쇄 불변 영역은 제1 및 제2 중쇄 불변 영역이 각각 SEQ ID NO: 482 및 483을 포함할 수 있도록 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys 및 링커를 가질 수 있다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 V131 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 중쇄 불변 영역을 포함한다. V131 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 이러한 제1 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 490의 서열을 포함할 수 있고 V131 전하쌍 돌연변이 및 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 이러한 제2 중쇄 불변 영역은 SEQ ID NO: 491의 서열을 포함할 수 있다. 예컨대 클리핑된 C-말단 Lys을 갖는 중쇄(SEQ ID NO: 492 및 493) 및 클리핑되거나 제거된 C-말단 Lys을 갖고 링커를 갖는 중쇄(SEQ ID NO: 494 및 495)를 포함하는 이러한 제1 및 제2 중쇄의 추가 변이가 고려된다.

[0160] 대안적인 양태에서, 융합 단백질은 하나를 초과하는 IL-21 뮤테인을 포함한다(즉, 융합 단백질이 IL-21 뮤테인 이량체 또는 IL-21 뮤테인 다량체를 포함함). 예시적인 대안적 양태에서, 융합 단백질은 2개, 3개, 또는 4개 (이상의) IL-21 뮤테인을 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질이 하나를 초과하는 IL-21 뮤테인을 포함하는 경우, 각각의 IL-21 뮤테인은 동일한 구조, 예컨대, 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 IL-21 동종이량체 또는 IL-21 동종다량체를 포함한다. 대안적인 양태에서, 융합 단백질의 각각의 IL-21 뮤테인은 상이한 구조, 예컨대, 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 IL-21 이종이량체 또는 IL-21 이종다량체를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 2개의 IL-21 뮤테인을 포함하며, 여기서 제1 IL-21 뮤테인은 제1 항체 중쇄의 C-말단에 결합되며, 제2 IL-21 뮤테인은 제2 항체 중쇄의 C-말단에 결합된다. 예시적인 양태에서, 각각의 IL-21 뮤테인은 동일한 아미노산 서열을 갖는다(예컨대, IL-21 뮤테인 동종이량체임). 예시적인 양태에서, 제1 IL-21 뮤테인은 제2 IL-21 뮤테인 대비 상이한 아미노산 서열을 갖는다(예컨대, IL-21 뮤테인 이종이량체임).

[0161] 하나 이상의 IL-21 뮤테인을 포함하는 융합 단백질에 관해, 각각의 IL-21 뮤테인은 링커를 갖거나 갖지 않고 항체의 하나의 중쇄에 부착될 수 있다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 링커를 통해 하나의 항체 중쇄의 C-말단에 부착되며 링커는 펩타이드이다. 예시적인 경우에서, 펩타이드는 GGGGS의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 262)을 포함한다. 대안적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 링커를 갖지 않고 항체의 하나의 중쇄의 C-말단에 직접 부착된다.

- [0162] 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 항-PD-1 항체의 하나의 중쇄의 C-말단에 직접 부착되는 하나의 IL-21 뮤테인만 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 표 4에 기재된 아미노산 치환 또는 표 4에 기재된 SEQ ID NO의 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 표 5에 기재된 아미노산 치환 또는 표 5에 기재된 SEQ ID NO의 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 표 7에 기재된 아미노산 치환 또는 표 7에 기재된 SEQ ID NO의 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 표 6 및 8~14 중 임의의 하나에 기재된 아미노산 치환 또는 이들 표에 기재된 SEQ ID NO의 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 임의의 SEQ ID NO: 159, 161, 238, 241, 242, 또는 244의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 항-PD-1 항체에 직접 부착되며 펩타이드 링커를 포함하지 않는다.
- [0163] 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 IL-21 뮤테인을 포함하며, 그 각각은 항-PD-1 항체 중쇄의 C-말단에 직접 부착되며 그 각각은 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 표 4에 기재된 아미노산 치환 또는 표 4에 기재된 SEQ ID NO의 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 표 5에 기재된 아미노산 치환 또는 표 5에 기재된 SEQ ID NO의 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 표 7에 기재된 아미노산 치환 또는 표 7에 기재된 SEQ ID NO의 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 표 6 및 8~14 중 임의의 하나에 기재된 아미노산 치환 또는 이들 표에 기재된 SEQ ID NO의 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 임의의 SEQ ID NO: 159, 161, 237, 238, 241, 및 244의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 항-PD-1 항체에 직접 부착되며 펩타이드 링커를 포함하지 않는다.
- [0164] 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 본원에서 기재된 임의의 IL-21 뮤테인의 아미노산 서열에 융합된 본원에서 기재된 항체 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 본원에서 기재된 임의의 IL-21 뮤테인의 아미노산 서열에 융합된, 글리코실화되지 않은, 본원에서 기재된 항체 불변 영역의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 265~267, 282, 284~311, 472~495, 및 544~555 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283 중 임의의 하나를 포함하는 IL-21 뮤테인에 융합된, SEQ ID NO: 265~267, 282, 284~311, 472~495, 및 544~555 중 임의의 하나와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 268~281 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 268~281과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.
- [0165] 예시적인 구현예에서, 융합 단백질은 도 4a, 4b, 또는 4c에 기재된 바와 같은 작제물을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 융합 단백질은 (i) 본원에서 기재된 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편); 및 (ii) 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인을 포함한다. 추가적인 예시적 구현예에서, 융합 단백질은 (i) 본원에서 기재된 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편); (ii) 본원에서 기재된 전하쌍 돌연변이; 및 (iii) 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인을 포함한다(예컨대, 도 4c 참고). 다른 예시적인 구현예에서, 융합 단백질은 (i) 본원에서 기재된 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)로서, 상기 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)의 중쇄 서열이 C-말단 라이신을 포함하지 않는 항체; (ii) 본원에서 기재된 전하쌍 돌연변이; 및 (iii) 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인을 포함한다.
- [0166] 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) 표 D에 나타난 중쇄(HC) 상보성-결정 영역(CDR) 1 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 및 382로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) 표 D에 나타난 HC CDR2 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 313, 323, 333, 343, 353, 363, 373, 및 383으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) 표 D에 나타난 HC CDR3 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 314, 324, 334, 344, 354, 364, 374, 및 384로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 표 D에 나타난 경쇄(LC) CDR1 아

미노산 서열 또는 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 및 385로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (e) 표 D에 나타난 LC CDR2 아미노산 서열 또는 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 및 386으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 표 D에 나타난 LC CDR3 아미노산 서열 또는 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 및 387로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (g) (a)~(f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 표 D에 나타난 LC CDR1 아미노산 서열, LC CDR2 아미노산 서열, 및 LC CDR3 아미노산 서열 및 표 D에 나타난 적어도 1개 또는 2개의 HC CDR 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 D의 하나의 열에서 SEQ ID NO에 의해 표시되는 3개, 4개, 5개, 또는 6개의 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 (a) SEQ ID NO: 312~317; (b) SEQ ID NO: 322~327; (c) SEQ ID NO: 332~337; (d) SEQ ID NO: 342~347; (e) SEQ ID NO: 352~357; (f) SEQ ID NO: 362~367; (g) SEQ ID NO: 372~377; 및 (h) SEQ ID NO: 382~387로 구성되는 군으로부터 선택되는 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 일부 구현예에서, 항-PD-1 항체 단백질 산물은 이러한 영역을 포함한다.

[0167] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) 표 E에 나타난 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 318, 328, 338, 348, 358, 368, 378, 및 388로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 표 E에 나타난 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 319, 329, 339, 349, 359, 369, 379, 및 389로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체(또는 이의 항원 결합 항체 단편)는 (a) SEQ ID NO: 318 및 319; (b) SEQ ID NO: 328 및 329; (c) SEQ ID NO: 338 및 339; (d) SEQ ID NO: 348 및 349; (e) SEQ ID NO: 358 및 359; (f) SEQ ID NO: 368 및 369; (g) SEQ ID NO: 378 및 379; 및 (h) SEQ ID NO: 388 및 389로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항체 불변 영역은 SEQ ID NO: 265~267, 282, 및 284~311 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283 중 임의의 하나를 포함하는 IL-21 뮤테인에 융합된, SEQ ID NO: 265~267, 282, 284~311 중 임의의 하나와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) SEQ ID NO: 320 및 321; (b) SEQ ID NO: 330 및 331; (c) SEQ ID NO: 340 및 341; (d) SEQ ID NO: 350 및 351; (e) SEQ ID NO: 360 및 361; (f) SEQ ID NO: 370 및 371; (g) SEQ ID NO: 380 및 381; 및 (h) SEQ ID NO: 390 및 391로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 융합 단백질은 (I) (a) SEQ ID NO: 320 및 321; (b) SEQ ID NO: 330 및 331; (c) SEQ ID NO: 340 및 341; (d) SEQ ID NO: 350 및 351; (e) SEQ ID NO: 360 및 361; (f) SEQ ID NO: 370 및 371; (g) SEQ ID NO: 380 및 381; 및 (h) SEQ ID NO: 390 및 391로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍, 및 (II) SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283 중 임의의 하나, 또는 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 뮤테인을 포함한다.

[0168] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 265 또는 266)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 562 또는 SEQ ID NO: 361 및 563의 아

미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 562의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 563의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0169] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 265 또는 266)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 564 또는 SEQ ID NO: 361 및 565의 아미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 565의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0170] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4b에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이 및 링커를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 267)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 566의 아미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 566의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0171] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4b에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이 및 링커를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 267)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 567의 아미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 567의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0172] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V1 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 306 및 307 또는 SEQ ID NO: 308 및 309)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V1 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 임의의 하나의 SEQ ID NO: 309를 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 568의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함)

및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 568의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0173] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V103 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 484 및 485 또는 SEQ ID NO: 486 및 487)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V103 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, 즉 IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 487을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 569의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며, SEQ ID NO: 569의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0174] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V131 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 490 및 491 또는 SEQ ID NO: 492 및 493)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E357K 및 D399K V131 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 493을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 570의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 570의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0175] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V1 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 306 및 307 또는 SEQ ID NO: 308 및 309)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V1 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 309를 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 571의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 571의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 574의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0176] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V103 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 484 및 485 또는 SEQ ID NO: 486 및 487)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V103 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 487을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361

의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 572의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 361의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 572의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 575의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0177] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V131 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 490 및 491 또는 SEQ ID NO: 492 및 493)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E357K 및 D399K V1 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 493을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 358의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 359의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 360의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 361의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 361 및 573의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 573의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 576의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0178] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 265 또는 266)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 496 또는 SEQ ID NO: 389 및 519의 아미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 496의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 519의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0179] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 265 또는 266)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 497 또는 SEQ ID NO: 389 및 498의 아미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 융합된 중쇄-IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 497의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 498의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0180] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4b에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이 및 링커를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 267)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경

쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 499의 아미노산 서열을 포함하는 동중이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 499의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동중이량체를 포함한다.

[0181] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4b에 나타난 바와 같은 동중이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이 및 링커를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 267)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 500의 아미노산 서열을 포함하는 동중이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 500의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동중이량체를 포함한다.

[0182] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V1 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 306 및 307 또는 SEQ ID NO: 308 및 309)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V1 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 309를 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 501의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 501의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 556의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0183] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V103 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 484 및 485 또는 SEQ ID NO: 486 및 487)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V103 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 487을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 502의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 502의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0184] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V131 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 490 및 491 또는 SEQ ID NO: 492 및 493)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E357K 및 D399K V131 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 493을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 503의 아미노산 서열을 포함하는 단

량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 503의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0185] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V1 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 306 및 307 또는 SEQ ID NO: 308 및 309)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V1 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 309를 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 504의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 504의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 556의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0186] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V103 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 484 및 485 또는 SEQ ID NO: 486 및 487)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V103 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 487을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 505의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 505의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 557의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0187] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V131 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 490 및 491 또는 SEQ ID NO: 492 및 493)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E357K 및 D399K V131 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 임의의 하나의 SEQ ID NO: 493을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 388의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 389의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 390의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 391의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 389 및 506의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 506의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0188] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 265 또는 266)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 507 또는 SEQ ID NO: 369 및 508의 아

미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 507의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 508의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0189] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 265 또는 266)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 509 또는 SEQ ID NO: 369 및 510의 아미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 510의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0190] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4b에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이 및 링커를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 267)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 511의 아미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 511의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0191] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4b에 나타난 바와 같은 동종이량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364)을 포함하며, 각각의 중쇄는 SEFL2-2 돌연변이 및 링커를 포함하는 불변 영역 서열(예컨대, SEQ ID NO: 267)을 포함하고, 각각의 2개의 IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, 각각 SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 512의 아미노산 서열을 포함하는 동종이량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 512의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체를 포함한다.

[0192] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V1 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 306 및 307 또는 SEQ ID NO: 308 및 309)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V1 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 임의의 하나의 SEQ ID NO: 309를 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 513의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함)

및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 513의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0193] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V103 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 484 및 485 또는 SEQ ID NO: 486 및 487)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V103 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 487을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 514의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 514의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0194] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V131 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 490 및 491 또는 SEQ ID NO: 492 및 493)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E357K 및 D399K V131 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 493을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76A를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 244의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 515의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 515의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0195] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V1 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 306 및 307 또는 SEQ ID NO: 308 및 309)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V1 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 309를 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 516의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 516의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0196] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V103 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 484 및 485 또는 SEQ ID NO: 486 및 487)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E356K 및 D399K V103 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 487을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371

의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 517의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 517의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0197] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364), 및 SEFL2-2 돌연변이 및 V131 전하쌍 돌연변이를 포함하는 불변 영역 서열을 포함하는 중쇄쌍(예컨대, SEQ ID NO: 490 및 491 또는 SEQ ID NO: 492 및 493)을 포함하고, IL-21 뮤테인 단량체는 E357K 및 D399K V1 전하쌍 돌연변이를 함유하는 중쇄에 부착되며(예컨대, IL-21 뮤테인 단량체는 SEQ ID NO: 493을 포함하는 중쇄에 부착됨), IL-21 뮤테인은 아미노산 치환 R9E 및 R76E를 포함한다(즉, SEQ ID NO: 245의 서열을 포함함). 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 368의 중쇄 가변 영역 및 SEQ ID NO: 369의 경쇄 가변 영역을 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 370의 중쇄 또는 SEQ ID NO: 371의 경쇄를 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 SEQ ID NO: 369 및 518의 아미노산 서열을 포함하는 단량체를 포함한다. 예시적인 양태에서, 융합 단백질은 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 518의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 561의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체를 포함한다.

[0198] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a 또는 4b에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 동종이량체, 또는 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364), 및 SEQ ID NO 544~555 중 임의의 하나를 포함하는 중쇄 불변 영역 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a 또는 4b에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 동종이량체, 또는 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20A2.003의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 365~367), 항체 20A2.003의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 362~364), 및 SEQ ID NO 525 또는 527의 중쇄 불변 영역 서열을 포함한다.

[0199] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a 또는 4b에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 동종이량체, 또는 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384), 및 SEQ ID NO 544~555 중 임의의 하나를 포함하는 중쇄 불변 영역 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a 또는 4b에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 동종이량체, 또는 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 22D4.017의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 385~387), 항체 22D4.017의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 382~384), 및 SEQ ID NO 529 또는 531의 중쇄 불변 영역 서열을 포함한다.

[0200] 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a 또는 4b에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 동종이량체, 또는 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354), 및 SEQ ID NO 544~555 중 임의의 하나를 포함하는 중쇄 불변 영역 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, 융합 단백질은 도 4a 또는 4b에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 동종이량체, 또는 도 4c에 나타난 바와 같은 IL-21 뮤테인 단량체를 포함하며, 여기서 항-PD-1 항체는 항체 20C1.009의 3개의 경쇄 CDR(SEQ ID NO: 355~357), 항체 20C1.009의 3개의 중쇄 CDR(SEQ ID NO: 352~354), 및 SEQ ID NO 521 또는 523의 중쇄 불변 영역 서열을 포함한다.

[0201] 항원-결합 단백질

[0202] 본 개시는 PD-1 항원 결합 단백질을 제공한다. 예시적인 양태에서, PD-1 항원-결합 단백질은 본원에서 기재된 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물이다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 (a) 표 D에 나타난 중쇄(HC) 상보성-결정 영역(CDR) 1 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 및 382로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) 표 D에 나타난 HC CDR2 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 313, 323, 333, 343, 353, 363, 373, 및 383으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) 표 D에 나타난 HC CDR3 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 314, 324,

334, 344, 3545, 364, 374, 및 384로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 표 D에 나타난 경쇄(LC) CDR1 아미노산 서열 또는 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 및 385로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (e) 표 D에 나타난 LC CDR2 아미노산 서열 또는 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 및 386으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 표 D에 나타난 LC CDR3 아미노산 서열 또는 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 및 387로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (g) (a)~(f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 표 D에 나타난 LC CDR1 아미노산 서열, LC CDR2 아미노산 서열, 및 LC CDR3 아미노산 서열 및 표 D에 나타난 HC CDR 아미노산 서열 중 적어도 1개 또는 2개를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항원-결합 단백질은 표 D의 하나의 열에서 SEQ ID NO로 표시되는 아미노산 서열 중 적어도 3개, 4개, 또는 5개를 포함한다.

[0203] 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 (a) SEQ ID NO: 312~317; (b) SEQ ID NO: 322~327; (c) SEQ ID NO: 332~337; (d) SEQ ID NO: 342~347; (e) SEQ ID NO: 352~357; (f) SEQ ID NO: 362~367; (g) SEQ ID NO: 372~377; 및 (h) SEQ ID NO: 382~387로 구성되는 군으로부터 선택되는 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, 표 D의 아미노산 서열은 적어도 하나 이상의(예컨대, 적어도 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 또는 10개 이상의) 개체 아미노산(들)에 의해 분리된다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 (a) 표 E에 나타난 중쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 318, 328, 338, 348, 358, 368, 378, 및 388로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (b) 표 E에 나타난 경쇄 가변 영역 아미노산 서열 또는 319, 329, 339, 349, 359, 369, 379, 및 389로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (c) (a) 및 (b) 둘 다를 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 (a) SEQ ID NO: 318 및 319; (b) SEQ ID NO: 328 및 329; (c) SEQ ID NO: 338 및 339; (d) SEQ ID NO: 348 및 349; (e) SEQ ID NO: 358 및 359; (f) SEQ ID NO: 368 및 369; (g) SEQ ID NO: 378 및 379; 및 (h) SEQ ID NO: 388 및 389로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물은 (I) 다음으로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍: (a) SEQ ID NO: 318 및 319; (b) SEQ ID NO: 328 및 329; (c) SEQ ID NO: 338 및 339; (d) SEQ ID NO: 348 및 349; (e) SEQ ID NO: 358 및 359; (f) SEQ ID NO: 368 및 369; (g) SEQ ID NO: 378 및 379; 및 (h) SEQ ID NO: 388 및 389 및 (II) SEQ ID NO: 265~267, 282, 284~311, 472~495, 및 544~555 중 임의의 하나를 포함하는 불변 영역을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항원-결합 단백질은 (a) SEQ ID NO: 320 및 321; (b) SEQ ID NO: 330 및 331; (c) SEQ ID NO: 340 및 341; (d) SEQ ID NO: 350 및 351; (e) SEQ ID NO: 360 및 361; (f) SEQ ID NO: 370 및 371; (g) SEQ ID NO: 380 및 381; 및 (h) SEQ ID NO: 390 및 391로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 항원-결합 단백질은 하나 이상의 상기 SEQ ID NO와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0204] 일부 구현예에서, 상술된 항원 결합 단백질은 항-PD-1 항체, 또는 이의 항원 결합 항체 단편이다.

[0205] 본 개시는 추가로 본원에서 기재된 PD-1 항원 결합 단백질 및 이중성 모이어티를 포함하는 컨주게이트를 제공한다. 이중성 모이어티는 본원에서 기재된 PD-1 항원-결합 단백질과 상이한 임의의 분자일 수 있다. 예시적인 양태에서, 이중성 모이어티는 이중성 펩타이드 또는 폴리펩타이드, 표적화제, 진단 표지, 중합체, 핵산, 퀀텀 도트, 소분자, 독소, 탄수화물, 아미노산, 또는 다른 치료제 또는 진단제이다. 예시적인 양태에서, 이중성 모이어티는 본원에서 기재된 바와 같은 IL-21 뮤테인이다.

[0206] 본 개시는 추가로 본원에서 기재된 PD-1 항원 결합 단백질 및 이중성 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 포함하는 융합 단백질을 제공한다. 예시적인 양태에서, 이중성 폴리펩타이드는 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인이다.

[0207] 항체를 제조하는 방법

[0208] 항체, 항원 결합 항체 단편, 및 항체 단백질 산물을 제조하기 적합한 방법은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 항체를 제조하는 표준 하이브리도마 방법은, 예컨대, 문헌[Harlow and Lane (eds.), *Antibodies: A Laboratory Manual*, CSH Press (1988), 및 CA. Janeway et al. (eds.), *Immunobiology*, 5th Ed., Garland Publishing, New York, NY (2001)]에 기재되어 있다. 본 개시의 항-PD-1 모노클로날 항체를 제조하는 예시적인 방법이 본원에서 실시예에 제공된다.

[0209] 숙주 종에 따라, 면역학적 반응을 증가시켜 숙주에 의해 더 큰 항체 제조를 야기하기 위해 다양한 아주반트가 사용될 수 있다. 이러한 아주반트에는 비제한적으로 프로인트, 미네랄 겔, 예컨대 알루미늄 하이드록사이드, 및 표면 활성 성분, 예컨대 라이소lesi틴, 플루로닉 폴리올, 폴리음이온, 펩타이드, 오일 에멀전, 열쇠구멍 샷츠조 개 헤모시아닌, 및 디니트로페놀이 포함된다. BCG(바실리 칼메트-게린(Calmette-Guerin)) 및 코리네파테리움 파르븀(*Corynebacterium parvum*)은 잠재적으로 유용한 인간 아주반트이다.

[0210] 항체 제조의 다른 방법을 표 F에 요약한다.

[표 F]

기법	예시적 참고문헌
EBV-하이브리도마 방법 및 박테리오파지 벡터 발현 시스템	Haskard and Archer, <i>J. Immunol. Methods</i> , 74(2), 361-67 (1984), Roder et al., <i>Methods Enzymol.</i> , 121, 140-67 (1986), 및 Huse et al., <i>Science</i> , 246, 1275-81 (1989))
비-인간 동물에서 항체를 제조하는 방법	U.S. 특허 5,545,806, 5,569,825, 및 5,714,352, 및 U.S. 특허 출원 공개 번호 2002/0197266
림프구 집단에서 생체내 제조 유도 또는 재조합 면역글로불린 라이브러리 또는 고특이적 결합 시약 패널의 스크리닝에 의한 방법	Orlandi et al (<i>Proc Natl Acad Sci</i> 86: 3833-3837; 1989), 및 Winter G and Milstein C (<i>Nature</i> 349: 293-299, 1991).
재조합 단백질을 제조하는 방법	"Protein production and purification" <i>Nat Methods</i> 5(2): 135-146 (2008).
파지 디스플레이	Janeway et al., 상기 문헌, Huse et al., 상기 문헌, 및 U.S. 특허 6,265,150. 관련 방법은 또한 U.S. 특허 번호 5,403,484; U.S. 특허 번호 5,571,698; U.S. 특허 번호 5,837,500; U.S. 특허 번호 5,702,892 에 기재되어 있다. U.S. 특허 번호 5,780,279; U.S. 특허 번호 5,821,047; U.S. 특허 번호 5,824,520; U.S. 특허 번호 5,855,885; U.S. 특허 번호 5,858,657; U.S. 특허 번호 5,871,907; U.S. 특허 번호 5,969,108; U.S. 특허 번호 6,057,098; 및 U.S. 특허 번호 6,225,447 에 기재된 기법.
항체가 트랜스제닉 마우스에 의해 제조될 수 있음	U.S. 특허 번호 5,545,806 및 5,569,825, 및 Janeway et al., 상기 문헌.

[0211]

[0212] 항체가 어떻게 제조되는지와 무관하게 PD-1에 결합하는 능력에 대해 항체를 평가하는 방법은 당분야에 알려져 있으며, 임의의 항체-항원 결합 검정, 예컨대, 방사선면역검정(RIA), ELISA, 웨스턴 블롯, 면역침전, SPR, 및 경쟁적 억제 검정(예컨대, 하기 문헌[Janeway et al.], 및 U.S. 특허 출원 공개 번호 2002/0197266, 및 경쟁 검정에 관한 상기 섹션)이 포함된다. 다른 결합 검정, 예컨대, 항체가 제2 항체와 항원, 또는 이의 에피토프로의 결합에 대해 경쟁하는 능력을 평가하는 경쟁적 결합 검정 또는 경쟁 검정은 당분야에 알려져 있으며 항체가 PD-1에 결합하는 능력을 평가하기 위해 사용될 수 있다. 예컨대, 문헌[U.S. 특허 출원 공개 번호 US20140178905, Chand et al., *Biologicals* 46: 168-171 (2017); Liu et al., *Anal Biochem* 525: 89-91 (2017); 및 Goolia et al., *J Vet Diagn Invest* 29(2): 250-253 (2017)]을 참고한다. 또한, 2개 항체를 비교하는 다른 방법이 당분야에 알려져 있고, 예를 들어, 표면 플라즈몬 공명(SPR)이 포함된다. SPR은 항체 및 제2 항체의 결합 상수를 결정하기 위해 사용될 수 있고 2개의 결합 상수가 비교될 수 있다.

[0213] *이중성 모이머트: 중합체, 탄수화물, 지질 및 치료제*

[0214] 예시적인 구현예에서, 본 개시의 컨주게이트는 중합체에 결합된 IL-21 뮤테인을 포함한다. 일부 구현예에서, 중합체는 폴리아미드, 폴리카보네이트, 폴리알킬렌 및 이의 유도체, 예컨대 폴리알킬렌 글리콜, 폴리알킬렌 옥사이드, 폴리알킬렌 테레프탈레이트, 아크릴산 및 메타크릴산 에스테르의 중합체, 예컨대 폴리(메틸 메타크릴레이트), 폴리(에틸 메타크릴레이트), 폴리(부틸메타크릴레이트), 폴리(이소부틸 메타크릴레이트), 폴리(헥실메타크릴레이트), 폴리(이소데실 메타크릴레이트), 폴리(라우릴 메타크릴레이트), 폴리(페닐 메타크릴레이트), 폴리(메틸 아크릴레이트), 폴리(이소프로필 아크릴레이트), 폴리(이소부틸 아크릴레이트), 및 폴리(옥타데실 아크릴레이트), 폴리비닐 중합체, 예컨대 폴리비닐 알코올, 폴리비닐 에테르, 폴리비닐 에스테르, 폴리비닐 할라이드, 폴리(비닐 아세테이트), 및 폴리비닐피롤리돈, 폴리글리콜리드, 폴리실록산, 폴리우레탄 및 이의

공중합체, 셀룰로스, 에컨대 알킬 셀룰로스, 하이드록시알킬 셀룰로스, 셀룰로스 에테르, 셀룰로스 에스테르, 니트로 셀룰로스, 메틸 셀룰로스, 에틸 셀룰로스, 하이드록시프로필 셀룰로스, 하이드록시-프로필 메틸 셀룰로스, 하이드록시부틸 메틸 셀룰로스, 셀룰로스 아세테이트, 셀룰로스 프로피오네이트, 셀룰로스 아세테이트 부티레이트, 셀룰로스 아세테이트 프탈레이트, 카복실에틸 셀룰로스, 셀룰로스 트리아세테이트, 및 셀룰로스 설페이트 나트륨 염, 폴리프로필렌, 폴리에틸렌, 에컨대 폴리(에틸렌 글리콜), 폴리(에틸렌 옥사이드), 및 폴리(에틸렌 테레프탈레이트), 및 폴리스티렌으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 중합체는 폴리알킬렌 글리콜, 예를 들어, 폴리에틸렌 글리콜(PEG)이다.

[0215] 예시적인 구현예에서, 본 개시의 컨주게이트는 탄수화물에 결합된 IL-21 뮤테인을 포함한다. 일부 구현예에서, 탄수화물은 단당류(에컨대, 글루코스, 갈락토스, 프룩토스), 이당류(에컨대, 수크로스, 락토스, 말토스), 올리고당류(에컨대, 라피노스, 스타치오스), 또는 다당류(에컨대, 전분, 아밀라제, 아밀로펙틴, 셀룰로스, 키틴, 칼로스, 라미나린, 자일란, 만난, 푸코이단, 또는 갈락토만난)이다.

[0216] 일부 구현예에서, 이중성 모이어티는 지질이다. 일부 구현예에서, 지질은 지방산, 아이코사노이드, 프로스타글란딘, 류코트리엔, 트롬복산, N-아실 에탄올아민), 글리세로지질(에컨대, 1-, 2-, 3-치환 글리세롤), 글리세로인지질(에컨대, 포스파티딜콜린, 포스파티딜이노시톨, 포스파티딜에탄올아민, 포스파티딜세린), 스펅고지질(에컨대, 스펅고신, 세라미드), 스테롤 지질(에컨대, 스테로이드, 콜레스테롤), 프레놀 지질, 사카로지질, 또는 폴리케티드, 오일, 왁스, 콜레스테롤, 스테롤, 지용성 비타민, 모노글리세리드, 디글리세리드, 트리글리세리드, 인지질이다.

[0217] 예시적인 구현예에서, 본 개시의 컨주게이트는 치료제에 결합된 IL-21 뮤테인을 포함한다. 치료제는 당분야에 알려진 임의의 치료제일 수 있다. 예시적인 양태에서, 치료제는 제제가 면역 반응을 자극하는 한 면역치료법 제제이다. 예시적인 양태에서, 면역치료법 제제는 암 백신이다. 예시적인 양태에서, 면역치료법 제제는 모노클로날 항체이다. 예시적인 양태에서, 면역치료법 제제는 면역 체크포인트 억제제, 에컨대, CTLA4, PD-1, PD-L1의 억제제이다. 예시적인 경우에서, 모노클로날 항체는 면역-체크포인트 경로에서의 단백질에 대해 특이적이다. 면역-체크포인트 경로의 단백질은, 예를 들어, CTLA4, PD-1, PD-L1, B7-H3, B7H4, 또는 TIM3일 수 있다. 예를 들어, 본 개시의 항원-결합 단백질은 아테졸리주맙, 아벨루맙, 이필리무맙, 트레멜리무맙, BMS-936558, MK3475, CT-011, AM-224, MDX-1105, IMP321, MGA271에 컨주게이션될 수 있다.

[0218] 예시적인 양태에서, 치료제는 종양 전이의 억제에 유효하고/하거나 적어도 하나의 세포 집단 상에서 항증식 효과를 갖는 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 조혈 인자이다. 이러한 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 다른 조혈 인자에는 비제한적으로 M-CSF, GM-CSF, TNF, IL-1, IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IFN, TNF α , TNF1, TNF2, G-CSF, Meg-CSF, GM-CSF, 트롬보포이에틴, 줄기 세포 인자, 및 에리트로포이에틴이 포함된다. 본원에서 사용하기 위한 추가적인 성장 인자에는 안지오제닌, 뼈 형태형성 단백질-1, 뼈 형태형성 단백질-2, 뼈 형태형성 단백질-3, 뼈 형태형성 단백질-4, 뼈 형태형성 단백질-5, 뼈 형태형성 단백질-6, 뼈 형태형성 단백질-7, 뼈 형태형성 단백질-8, 뼈 형태형성 단백질-9, 뼈 형태형성 단백질-10, 뼈 형태형성 단백질-11, 뼈 형태형성 단백질-12, 뼈 형태형성 단백질-13, 뼈 형태형성 단백질-14, 뼈 형태형성 단백질-15, 뼈 형태형성 단백질 수용체 IA, 뼈 형태형성 단백질 수용체 IB, 뇌 유래 영양 인자, 섬모 영양 인자, 섬모 영양 인자 수용체 α , 사이토카인-유도 호중구 화학주성 인자 1, 사이토카인-유도 호중구, 화학주성 인자 2 α , 사이토카인-유도 호중구 화학주성 인자 2 β , β 내피 세포 성장 인자, 엔도텔린 1, 상피-유래 호중구 유인제, 교모 세포주-유래 영양 인자 수용체 α 1, 교모 세포주-유래 영양 인자 수용체 α 2, 성장 관련 단백질, 성장 관련 단백질 α , 성장 관련 단백질 β , 성장 관련 단백질 γ , 헤파린 결합 표피 성장 인자, 간세포 성장 인자, 간세포 성장 인자 수용체, 인슐린-유사 성장 인자 I, 인슐린-유사 성장 인자 수용체, 인슐린-유사 성장 인자 II, 인슐린-유사 성장 인자 결합 단백질, 각질세포 성장 인자, 백혈병 억제 인자, 백혈병 억제 인자 수용체 α , 신경 성장 인자 신경 성장 인자 수용체, 뉴로트로핀-3, 뉴로트로핀-4, 프리-B 세포 성장 자극 인자, 줄기 세포 인자, 줄기 세포 인자 수용체, 전환 성장 인자 α , 전환 성장 인자 β , 전환 성장 인자 β 1, 전환 성장 인자 β 1.2, 전환 성장 인자 β 2, 전환 성장 인자 β 3, 전환 성장 인자 β 5, 잠복 전환 성장 인자 β 1, 전환 성장 인자 β 결합 단백질 I, 전환 성장 인자 β 결합 단백질 II, 전환 성장 인자 β 결합 단백질 III, 종양 괴사 인자 수용체 I형, 종양 괴사 인자 수용체 II형, 유로키나제-유형 플라스미노겐 활성화제 수용체, 및 키메라 단백질 및 이의 생물학적 또는 면역학적 활성 단편이 포함된다. 예시적인 구현예에서, 치료제는 상기 언급된 사이토카인, 림포카인, 성장 인자, 또는 다른 조혈 인자 중 임의의 하나에 대해 특이적인 항체를 포함한다.

- [0219] **핵산**
- [0220] 본 개시는 추가로 본 개시의 IL-21 뮤테인, IL-21 뮤테인을 포함하는 컨주게이트, 또는 IL-21 뮤테인을 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 예를 들어, 핵산은 항-PD-1 항체의 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열에 이어 본 개시의 IL-21 뮤테인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함할 수 있다. 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열 및 IL-21 뮤테인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 GGGGS의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 262)을 포함하는 펩타이드 링커를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 측면에 포함할 수 있다. 대안적인 양태에서, 핵산은 펩타이드 링커를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하지 않으며 항-PD-1 항체의 중쇄를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열은 본 개시의 IL-21 뮤테인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열과 병렬이다.
- [0221] 예시적인 양태에서, 핵산은 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283의 아미노산 서열과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 뮤테인을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0222] 예시적인 양태에서, 핵산은 SEQ ID NO: 262의 펩타이드 링커 또는 SEQ ID NO: 262와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0223] 예시적인 양태에서, 핵산은 본원에서 기재된 임의의 IL-21 뮤테인의 아미노산 서열에 융합된 본원에서 기재된 항체 불변 영역의 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, 핵산은 SEQ ID NO: 265~267, 및 282 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283 중 임의의 하나에 융합된, SEQ ID NO: 265~267, 및 282 중 임의의 하나와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 핵산은 SEQ ID NO: 268~281 중 임의의 하나의 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 268~281과 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0224] 예시적인 양태에서, 핵산은 SEQ ID NO: 265~267, 282, 284~311, 472~495 및 544~555 중 임의의 하나의 중쇄 불변 영역 아미노산 서열, 또는 SEQ ID NO: 265~267, 282, 284~311, 472~495 및 544~555 중 임의의 하나와 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 85%, 적어도 약 90% 서열 동일성을 갖거나, 약 90%(예컨대, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98%, 또는 약 99%) 초과 서열 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하는 항-PD-1 항체를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함한다.
- [0225] 본 개시는 추가로 본 개시의 PD-1 항원 결합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 예시적인 양태에서, 뉴클레오티드 서열은 중쇄 CDR 또는 경쇄 CDR, 중쇄 가변 영역 또는 경쇄 가변 영역 또는 중쇄 서열 또는 경쇄 서열을 인코딩하는 서열을 포함한다. 아래의 표 G를 참고한다. 예시적인 경우에서, 뉴클레오티드 서열은 SEQ ID NO: 392~471 중 임의의 하나를 포함한다. 본 개시는 추가로 (a) SEQ ID NO: 398 및 399, (b) SEQ ID NO: 408 및 409, (c) SEQ ID NO: 418 및 419, (d) SEQ ID NO: 428 및 429, (e) SEQ ID NO: 438 및 439, (f) SEQ ID NO: 448 및 449, (g) SEQ ID NO: 458 및 459, 또는 (h) SEQ ID NO: 468 및 469를 포함하는 뉴클레오티드 서열쌍을 제공한다. 본 개시는 추가로 (a) SEQ ID NO: 400 및 401, (b) SEQ ID NO: 410 및 411, (c) SEQ ID NO: 420 및 421, (d) SEQ ID NO: 430 및 431, (e) SEQ ID NO: 440 및 441, (f) SEQ ID NO: 450 및 451, (g) SEQ ID NO: 460 및 461, 또는 (h) SEQ ID NO: 470 및 471을 포함하는 뉴클레오티드 서열쌍을 제공한다.

[표 G]

	20A2	20C1	22D4	20C1.006	20C1.009	20A2.003	22D4.006	22D4.017
HC CDR1	392	402	412	422	432	442	452	462
HC CDR2	393	403	413	423	433	443	453	463
HC CDR3	394	404	414	424	434	444	454	464
LC CDR1	395	405	415	425	435	445	455	465
LC CDR2	396	406	416	426	436	446	456	466
LC CDR3	397	407	417	427	437	447	457	467
HC 가변	398	408	418	428	438	448	458	468
LC 가변	399	409	419	429	439	449	459	469
HC 전장	400	410	420	430	440	450	460	470
LC 전장	401	411	421	431	441	451	461	471

[0226]

[0227]

예시적인 양태에서, 핵산 분자는 본 개시의 컨주게이트 또는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함한다. 본원에서 사용되는 "핵산"에는 "폴리뉴클레오타이드", "올리고뉴클레오타이드", 및 "핵산 분자"가 포함되며, 일반적으로 DNA 또는 RNA, 또는 이의 개질된 형태의 중합체를 의미하며, 이는 단일쇄 또는 이중쇄일 수 있고, 합성되거나 천연 원천으로부터 수득될 수 있고(예컨대, 단리되고/되거나 정제될 수 있고), 이는 천연, 비-천연 또는 변경된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있고, 천연, 비-천연 또는 변경된 뉴클레오타이드-간 결합, 예컨대 개질되지 않은 올리고뉴클레오타이드의 뉴클레오타이드 간에 확인되는 포스포디에스테르 대신 포스포로아미데이트 결합 또는 포스포로티오에이트 결합을 포함할 수 있다. 핵산은 본 개시의 임의의 항원-결합 단백질 또는 폴리펩타이드를 인코딩하는 임의의 뉴클레오타이드 서열을 포함할 수 있다. 일부 구현예에서, 핵산은 임의의 삽입, 결실, 역전, 및/또는 치환을 포함하지 않는다. 다른 구현예에서, 핵산은 하나 이상의 삽입, 결실, 역전, 및/또는 치환을 포함한다.

[0228]

일부 양태에서, 본 개시의 핵산은 재조합물이다. 본원에서 사용되는 용어 "재조합"은 (i) 살아있는 세포에서 복제할 수 있는 핵산 분자에 천연 또는 합성 핵산 절편을 연결하여 살아있는 세포 밖에서 작제되는 분자, 또는 (ii) 상기 (i)에 기재된 것들의 복제로 생성되는 분자를 나타낸다. 본원에서의 목적을 위해, 복제는 시험관내 복제 또는 생체내 복제일 수 있다.

[0229]

일부 양태에서 핵산은 당분야에 알려진 절차를 사용하여 화학적 합성 및/또는 효소적 절찰 반응에 기반하여 작제된다. 예를 들어, 상기 문헌[Sambrook et al.] 및 상기 문헌[Ausubel et al.]을 참고한다. 예를 들어, 핵산은 자연 발생 뉴클레오타이드 또는 분자의 생물학적 안정성을 증가시키기 위해 또는 혼성화 시 형성되는 듀플렉스의 물리적 안정성을 증가시키기 위해 설계된 다양하게 개질된 뉴클레오타이드(예컨대, 포스포로티오에이트 유도체 및 아크리딘 치환 뉴클레오타이드)를 사용하여 화학적으로 합성될 수 있다. 핵산을 생성하기 위해 사용될 수 있는 개질 뉴클레오타이드의 예에는 비제한적으로 5-플루오로우라실, 5-브로모우라실, 5-클로로우라실, 5-요오도우라실, 하이포잔틴, 잔틴, 4-아세틸시토신, 5-(카복시하이드록시메틸) 우라실, 5-카복시메틸아미노메틸-2-티오우라실, 5-카복시메틸아미노메틸우라실, 디하이드로우라실, 베타-D-갈락토실쿠에오신, 이노신, N⁶-이소펜테닐아데닌, 1-메틸구아닌, 1-메틸이노신, 2,2-디메틸구아닌, 2-메틸아데닌, 2-메틸구아닌, 3-메틸시토신, 5-메틸시토신, N-치환 아데닌, 7-메틸구아닌, 5-메틸암모메틸우라실, 5-메톡시아미노메틸-2-티오우라실, 베타-D-만노실쿠에오신, 5'-메톡시카복시메틸우라실, 5-메톡시우라실, 2-메틸티오-N⁶-이소펜테닐아데닌, 우라실-5-옥시아세트산(v), 와이부톡소신, 슈도우라틸, 쿠에오신, 2-티오시토신, 5-메틸-2-티오우라실, 2-티오우라실, 4-티오우라실, 5-메틸우라실, 우라실-5-옥시아세트산 메틸에스테르, 3-(3-아미노-3-N-2-카복시프로필) 우라실, 및 2,6-디아미노퓨린이 포함된다. 대안적으로, 본 개시의 하나 이상의 핵산은 Macromolecular Resources(Fort Collins, CO) 및 Synthesgen(Houston, TX)과 같은 회사에서 구매할 수 있다.

[0230]

백터

[0231]

일부 양태에서 본 개시의 핵산은 백터 내로 포함된다. 이에 관해, 본 개시는 임의의 본원에서 개시된 핵산을 포함하는 백터를 제공한다. 예시적인 양태에서, 백터는 재조합 발현 백터이다. 본원에서의 목적을 위해, 용어 "재조합 발현 백터"는 작제물이 mRNA, 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하고, 백터가 세포 내에서 발현된 mRNA, 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드를 갖기에 충분한 조건 하에 세포와 접촉되는 경우, 숙주 세포에 의한 mRNA, 단백질, 폴리펩타이드, 또는 펩타이드의 발현을 허용하는 유전적으로 개질된 올리고뉴클레오타이드 또는 폴리뉴클레오타이드 작제물을 의미한다. 본 개시의 백터는 전체로서는 자연 발생이 아니다. 그러나, 백터의 일부는 자연 발생일 수 있다. 본원에서 개시된 백터는 비제한적으로 DNA 및 RNA를 포함하는 임의의 유형의 뉴클레오타이드를 포함할 수 있으며, 이는 단일쇄 또는 이중쇄일 수 있고, 합성되거나 부분적으로 천연 원천으로부터 수득될 수 있고, 천연, 비-천연 또는 변경된 뉴클레오타이드를 함유할 수 있다. 백

터는 자연 발생 또는 비-자연 발생 뉴클레오티드-간 결합, 또는 두 유형의 결합을 모두 포함할 수 있다. 일부 양태에서, 변경된 뉴클레오티드 또는 비-자연 발생 뉴클레오티드-간 결합은 벡터의 전사 또는 복제를 방해하지 않는다.

[0232] 본 개시의 벡터는 임의의 적합한 벡터일 수 있고, 임의의 적합한 숙주를 형질전환하거나 전달감염시키기 위해 사용될 수 있다. 적합한 벡터에는 번식 및 증식을 위해 또는 발현을 위해 또는 둘 다를 위해 설계된 것들, 예컨대 플라스미드 및 바이러스가 포함된다. 벡터는 pUC 시리즈(Fermentas Life Sciences), pBluescript 시리즈(Stratagene, LaJolla, CA), pET 시리즈(Novagen, Madison, WI), pGEX 시리즈(Pharmacia Biotech, Uppsala, Sweden), 및 pEX 시리즈(Clontech, Palo Alto, CA)로 구성되는 군으로부터 선택될 수 있다. 박테리오파지 벡터, 예컨대 λ GT10, λ GT11, λ ZapII(Stratagene), λ EMBL4, 및 λ NMI 149가 또한 사용될 수 있다. 식물 발현 벡터의 예에는 pBI01, pBI101.2, pBI101.3, pBI121 및 pBIN19(Clontech)가 포함된다. 동물 발현 벡터의 예에는 pEUK-C1, pMAM 및 pMAMneo(Clontech)가 포함된다. 일부 양태에서, 벡터는 바이러스 벡터, 예컨대, 레트로 바이러스 벡터이다.

[0233] 본 개시의 벡터는, 예를 들어, 상기 문헌[Sambrook et al.] 및 상기 문헌[Ausubel et al.]에 기재된 표준 재조합 DNA 기법을 사용하여 제조될 수 있다. 원형 또는 선형인 발현 벡터의 작제물은 원핵생물 또는 진핵생물 숙주 세포에서 기능적인 복제 시스템을 함유하도록 제조될 수 있다. 복제 시스템은, 예컨대, CoIE1, 2 μ 플라스미드, λ , SV40, 소 유두종 바이러스 등으로부터 유래될 수 있다.

[0234] 일부 양태에서, 벡터는 조절 서열, 예컨대 전사 및 번역 개시 및 종료 코돈을 포함하며, 이는 벡터가 도입될 숙주 유형(예컨대, 박테리아, 진균, 식물, 또는 동물)에 특이적이며, 적절하고, 벡터가 DNA-기반인지 RNA-기반인지를 고려한다.

[0235] 벡터에는 하나 이상의 마커 유전자가 포함될 수 있으며, 이는 형질전환되거나 전달감염된 숙주의 선택을 허용한다. 마커 유전자에는 살생물제 내성, 예컨대 항생제, 중금속 등에 대한 내성, 기본영양성을 제공하기 위한 영양 요구 숙주에서의 보완 등이 포함된다. 본원에서 개시된 발현 벡터에 적합한 마커 유전자에는, 예를 들어, 네오마이신/G418 내성 유전자, 하이그로마이신 내성 유전자, 히스티딘을 내성 유전자, 테트라사이클린 내성 유전자, 및 암피실린 내성 유전자가 포함된다.

[0236] 벡터는 폴리펩타이드를 인코딩하는 뉴클레오티드 서열(이의 기능적 부분 및 기능적 변이체 포함), 또는 IL-21, 컨주게이트, 또는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오티드 서열과 상보적이거나 혼성화하는 뉴클레오티드 서열에 작동 가능하게 결합된 원상태 또는 표준 프로모터를 포함할 수 있다. 프로모터, 예컨대, 강한, 약한, 유도성, 조직-특이적 및 발생-특이적 프로모터의 선택은 당업자의 기술 수준 내이다. 유사하게, 뉴클레오티드 서열과 프로모터의 조합도 당업자의 기술 수준 내이다. 프로모터는 비-바이러스 프로모터 또는 바이러스 프로모터, 예컨대, 사이토메갈로바이러스(CMV) 프로모터, SV40 프로모터, RSV 프로모터, 및 뮌헨 줄기 세포 바이러스의 장형-말단 반복에서 확인되는 프로모터일 수 있다.

[0237] 숙주 세포

[0238] 본 개시의 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포가 본원에서 제공된다. 본원에서 사용되는 용어 "숙주 세포"는 본원에서 개시된 벡터를 함유할 수 있고 핵산에 의해 인코딩되는 발현 산물(예컨대, mRNA, 단백질)을 제조할 수 있는 임의의 유형의 세포를 나타낸다. 일부 양태에서 숙주 세포는 부착 세포 또는 현탁 세포, 즉, 현탁액 중 성장하는 세포이다. 예시적인 양태에서 숙주 세포는 배양 세포 또는 일차 세포, 즉 유기체, 예컨대, 인간으로부터 직접 분리된 세포이다. 숙주 세포는 임의의 세포 유형일 수 있고, 임의의 유형의 조직으로부터 유래될 수 있고, 임의의 발생 단계일 수 있다.

[0239] 예시적인 양태에서, 세포는 비제한적으로 효모 세포, 필라멘트성 진균 세포, 원생동물 세포, 조류 세포, 곤충 세포, 또는 포유류 세포를 포함하는 진핵생물 세포이다. 이러한 숙주 세포는 당분야에 기재되어 있다. 예컨대, 문헌[Frenzel, et al., *Front Immunol* 4: 217 (2013)]을 참고한다. 예시적인 양태에서, 진핵생물 세포는 포유류 세포이다. 예시적인 양태에서, 포유류 세포는 비-인간 포유류 세포이다. 일부 양태에서, 세포는 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 세포 및 이의 유도체(예컨대, CHO-K1, CHO pro-3, CS9), 마우스 골수종 세포(예컨대, NS0, GS-NS0, Sp2/0), 디하이드로폴레이트 환원효소(DHFR) 활성이 결핍되도록 조작된 세포(예컨대, DUKX-X11, DG44), 인간 배아 신장 293(HEK293) 세포 또는 이의 유도체(예컨대, HEK293T, HEK293-EBNA), 녹색 아프리카 원숭이 신장 세포(예컨대, COS 세포, VERO 세포), 인간 경부암 세포(예컨대, HeLa), 인간 뼈 골육종 상피 세포 U2-OS, 선암 종 인간 폐포 기저 상피 세포 A549, 인간 섬유육종 세포 HT1080, 마우스 뇌 종양 세포 CAD, 배아 암종 세포

P19, 마우스 배아 섬유아세포 NIH 3T3, 마우스 섬유아세포 L929, 마우스 신경모세포종 세포 N2a, 인간 유방암 세포 MCF-7, 망막모세포종 세포 Y79, 인간 망막모세포종 세포 SO-Rb50, 인간 간암 세포 Hep G2, 마우스 B 골수 종 세포 J558L, 또는 베이비 햄스터 신장(BHK) 세포(Gaillet et al. 2007; Khan, Adv Pharm Bull 3(2): 257-263 (2013))이다. 특정 구현예에서, 숙주 세포는 CS9(CHO 세포주)이다.

[0240] 벡터를 증폭하거나 복제하는 목적을 위해, 일부 양태에서 숙주 세포는 원핵생물 세포, 예컨대, 박테리아 세포이다.

[0241] 또한 본원에서 기재된 적어도 하나의 숙주 세포를 포함하는 세포 집단이 본 개시에 의해 제공된다. 일부 양태에서 세포 집단은 임의의 벡터를 포함하지 않는 적어도 하나의 다른 세포에 부가하여, 기재된 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 이중성 집단이다. 대안적으로, 일부 양태에서, 세포 집단은 실질적으로 동중성 집단이며, 여기서 집단은 주로 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함한다(예컨대, 이로 본질적으로 구성됨). 일부 양태에서 집단은 집단의 모든 세포가 벡터를 포함하도록, 집단의 모든 세포가 벡터를 포함하는 단일 숙주 세포의 클론인 세포의 클론 집단이다. 본 개시의 예시적인 구현예에서, 세포 집단은 본원에서 기재된 바와 같은 벡터를 포함하는 숙주 세포를 포함하는 클론 집단이다.

[0242] **약학 조성물**

[0243] 본 개시의 IL-21 뮤테인, IL-21 뮤테인을 포함하는 컨주게이트, IL-21 뮤테인 및 폴리펩타이드를 포함하는 융합 단백질, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체)을 포함하는 컨주게이트, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체)을 포함하는 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포, 또는 이의 조합을 포함하는 조성물이 본원에서 제공된다. 일부 양태에서 조성물은 단리되고/되거나 정제된 형태의 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포, 또는 이의 조합을 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 단일 유형(예컨대, 구조)의 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포를 포함하거나, 2개 이상의 상이한 유형(예컨대, 상이한 구조)의 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질, 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터 또는 숙주 세포의 조합을 포함한다.

[0244] 예시적인 양태에서, 조성물은, 예를 들어, IL-21 뮤테인 또는 융합 단백질 등의 소정 온도(예컨대, 실온)에서 IL-21 뮤테인 또는 융합 단백질의 안정화, 보관 기간의 증가, 분해, 예컨대 산화 프로테아제 매개 분해의 감소, 반감기 증가를 통해, IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포의 물리-화학적 특징을 증강시키는 제제를 포함한다. 일부 양태에서, 조성물은 선택적으로, 본 개시의 IL-21 뮤테인, 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포와 혼합된, 이중성 모이어티 또는 컨주게이트 모이어티로 본원에서 개시된 임의의 제제를 포함한다.

[0245] 본 개시의 예시적인 양태에서, 조성물은 추가로 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 부형제를 포함한다. 일부 구현예에서, 본원에서 개시된 바와 같은 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포(이후 "활성 제제"로 나타냄)는 약학적으로 허용 가능한 담체, 희석제, 또는 부형제와 함께 활성 제제를 포함하는 약학 조성물로 제형화된다. 이에 관해, 본 개시는 추가로 활성 제제(즉, 임의의 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포)를 포함하는 약학 조성물을 제공하며, 이 약학 조성물은 대상체, 예컨대, 포유류로의 투여를 위한 것이다.

[0246] 일부 구현예에서, 활성 제제는 환자로의 투여에 적합한 순도 수준으로 약학 조성물에 존재한다. 일부 구현예에서, 활성 제제는 적어도 약 90%, 약 91%, 약 92%, 약 93%, 약 94%, 약 95%, 약 96%, 약 97%, 약 98% 또는 약 99%의 순도 수준, 및 약학적으로 허용 가능한 희석제, 담체 또는 부형제를 갖는다. 일부 구현예에서, 조성물은 약 0.001 내지 약 30.0 mg/mL의 농도로 활성 제제를 함유한다.

[0247] 예시적인 양태에서, 약학 조성물은 약학적으로 허용 가능한 담체를 포함한다. 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용 가능한 담체"에는 임의의 표준 약학 담체, 예컨대 인산염 완충 식염수, 물, 에멀전, 예컨대 오일/물 또는 물/오일 에멀전, 및 다양한 유형의 수화체가 포함된다. 이 용어는 또한 인간을 포함하는 동물에서 사용하기 위해 미국 연방 정부의 규제 당국에 의해 승인되거나 미국 약전에 기재되는 임의의 제제를 포괄한다.

[0248] 약학 조성물은, 예를 들어, 산성화제, 첨가제, 흡착제, 에어로졸 추진제, 공기 변위제, 알칼리화제, 항응집제, 항응고제, 항균 보존제, 항산화제, 소독제, 염기, 결합제, 완충제, 킬레이트화제, 코팅제, 착색제, 건조제, 세제, 희석제, 살균제, 봉쇄제, 분산제, 용해 증강제, 염료, 연화제, 유화제, 에멀전 안정화제, 충전제, 제막제,

풍미 증강제, 풍미화제, 유동 증강제, 겔화제, 과립화제, 습윤제, 윤활제, 점막접착제, 연고 기재, 연고, 유성 비히클, 유기 염기, 향정 염기, 안료, 가소화제, 연마제, 보존제, 격리제, 피부 침투제, 가용화제, 용매, 안정화제, 좌약 기재, 표면 활성 제제, 계면활성제, 현탁화제, 감미제, 치료제, 증점제, 긴장성 제제, 독성 제제, 점도-증가제, 물-흡수제, 수혼화성 공용매, 경수 연화제, 또는 수화제를 포함하는 임의의 약학적으로 허용 가능한 성분을 포함할 수 있다. 예컨대, 그 전문이 참조로 포함되는 문헌[*Handbook of Pharmaceutical Excipients*, Third Edition, A. H. Kibbe (Pharmaceutical Press, London, UK, 2000)]을 참고한다. 문헌[*Remington's Pharmaceutical Sciences*, Sixteenth Edition, E. W. Martin (Mack Publishing Co., Easton, Pa., 1980)]은 그 전문이 참조로 포함된다.

[0249] 예시적인 양태에서, 약학 조성물은 이용되는 투여량 및 농도에서 수여자에게 무독성인 제형화 물질을 포함한다. 특정 구현예에서, 약학 조성물은 활성 제제 및 하나 이상의 약학적으로 허용 가능한 염; 폴리올; 계면활성제; 삼투압 균형제; 긴장성 제제; 항산화제; 항생제; 항진균제; 증량제; 동결보호제; 소포제; 킬레이트화제; 보존제; 착색제; 진통제; 또는 추가 약학 제제를 포함한다. 예시적인 양태에서, 약학 조성물은 선택적으로, 비제한적으로 약학적으로 허용 가능한 염; 삼투압 균형제(긴장성 제제); 항산화제; 항생제; 항진균제; 증량제; 동결보호제; 소포제; 킬레이트화제; 보존제; 착색제; 및 진통제를 포함하는 하나 이상의 부형제에 부가하여 하나 이상의 폴리올 및/또는 하나 이상의 계면활성제를 포함한다.

[0250] 소정 구현예에서, 약학 조성물은, 예를 들어, 조성물의 pH, 삼투압, 점도, 투명도, 색상, 등장성, 냄새, 멸균성, 안정성, 용해 또는 방출 속도, 흡착 또는 침투를 개질하거나, 유지하거나, 보존하기 위한 제형화 물질을 함유할 수 있다. 이러한 구현예에서, 적합한 제형화 물질에는 비제한적으로 아미노산(예컨대, 글리신, 글루타민, 아스파라긴, 아르기닌 또는 라이신); 항균제; 항산화제(예컨대, 아스코르브산, 아황산나트륨 또는 아황산 수소나트륨); 완충제(예컨대, 붕산염, 중탄산염, 트리스-HCl, 시트르산염, 인산염 또는 다른 유기산); 증량제(예컨대, 만니톨 또는 글리신); 킬레이트화제(예컨대, 에틸렌디아민 테트라아세트산(EDTA)); 착화제(예컨대, 카페인, 폴리비닐피롤리돈, 베타-사이클로덱스트린 또는 하이드록시프로필-베타-사이클로덱스트린); 충전제; 단당류; 이당류; 및 기타 탄수화물(예컨대, 글루코스, 만노스 또는 덱스트린); 단백질(예컨대, 혈청 알부민, 젤라틴 또는 면역글로불린); 착색제, 풍미제 및 희석제; 유화제; 친수성 중합체(예컨대, 폴리비닐피롤리돈); 저분자량 폴리펩타이드; 염형성 짝이온(예컨대 나트륨); 보존제(예컨대 염화벤잘코늄, 벤조산, 살리실산, 티메로살, 펜에틸 알코올, 메틸파라벤, 프로필파라벤, 클로르헥시딘, 소르브산 또는 과산화수소); 용매(예컨대, 글리세린, 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜); 당 알코올(예컨대, 만니톨 또는 소르비톨); 현탁제; 계면활성제 또는 수화제(예컨대 플루로닉스(pluronic), PEG, 소르비탄 에스테르, 폴리소르베이트, 예컨대 폴리소르베이트 20, 폴리소르바트, 트리톤, 트로메타민, 레시틴, 콜레스테롤, 킬록사팔); 안정성 증강제(예컨대, 수크로스 또는 소르비톨); 긴장성 증강제(예컨대, 알칼리 금속 할로겐화물, 바람직하게는 염화나트륨 또는 염화칼륨, 만니톨 소르비톨); 전달 비히클; 희석제; 부형제 및/또는 약학 아주반트가 포함된다. 문헌[REMINGTON'S PHARMACEUTICAL SCIENCES, 18th Edition, (A. R. Genrmo, ed.), 1990, Mack Publishing Company]을 참고한다.

[0251] 약학 조성물은 생리적으로 상용성인 pH를 달성하도록 제형화될 수 있다. 일부 구현예에서, 약학 조성물의 pH는, 예를 들어 약 4 또는 약 5 내지 약 8.0 또는 약 4.5 내지 약 7.5 또는 약 5.0 내지 약 7.5일 수 있다. 예시적인 구현예에서, 약학 조성물의 pH는 5.5 내지 7.5이다.

[0252] 투여 경로

[0253] 본 개시에 관해, 활성 제제, 또는 이를 포함하는 약학 조성물은 임의의 적합한 투여 경로를 통해 대상체에 투여될 수 있다. 예를 들어, 활성 제제는 비경구, 비강, 경구, 폐, 국소, 질, 또는 직장 투여를 통해 대상체에 투여될 수 있다. 투여 경로에 대한 하기 논의는 단순히 예시적인 구현예를 예시하기 위해 제공되며 어떠한 방식으로든 범위를 제한하는 것으로 간주되어서는 안된다.

[0254] 비경구 투여에 적합한 제형에는 항산화제, 완충제, 정균제 및 제형물을 의도 수신체의 혈액과 등장성으로 만드는 용질을 함유할 수 있는 수성 및 비수성 등장성 멸균 주사 용액, 및 현탁화제, 가용화제, 증점제, 안정화제, 및 보존제가 포함될 수 있는 수성 및 비수성 멸균 현탁액이 포함된다. 용어 "비경구"는 소화관이 아닌 일부 다른 경로, 예컨대 피하, 근육내, 척추내, 또는 정맥내를 의미한다. 본 개시의 활성 제제는 약학적으로 허용 가능한 계면활성제, 예컨대 비누 또는 세제, 현탁화제, 예컨대 껍틴, 카보머, 메틸셀룰로스, 하이드록시프로필메틸셀룰로스, 또는 카복시메틸셀룰로스, 또는 유화제 및 다른 약학 아주반트의 첨가를 포함하거나 포함하지 않고, 약학 담체, 예컨대 물, 식염수, 수성 텍스트로스 및 관련 당 용액, 알코올, 예컨대 에탄올 또는 헥사데실 알코올, 글리콜, 예컨대 프로필렌 글리콜 또는 폴리에틸렌 글리콜, 디메틸설폭사이드, 글리세롤, 케탈, 예컨대 2,2-디

메틸-153-디옥솔란-4-메탄올, 에테르, 폴리(에틸렌글리콜) 400, 오일, 지방산, 지방산 에스테르 또는 글리세리드, 또는 아세틸화 지방산 글리세리드를 포함하는 멸균 액체 또는 액체 혼합물 중 생리적으로 허용 가능한 희석제와 함께 투여될 수 있다.

[0255] 비경구 제형에서 사용될 수 있는 오일에는 석유, 동물, 식물, 또는 합성 오일이 포함된다. 오일의 구체예에는 땅콩유, 대두유, 참기름, 면실유, 옥수수유, 올리브유, 팜유, 및 미네랄 오일이 포함된다. 비경구 제형물에서 사용하기 적합한 지방산에는 올레산, 스테아르산, 및 이소스테아르산이 포함된다. 에틸 올레에이트 및 이소프로필 미리스테이트가 적합한 지방산 에스테르의 예이다.

[0256] 비경구 제형에서 사용하기 적합한 비누에는 지방 알칼리 금속, 암모늄, 및 트리에탄올아민 염이 포함되며, 적합한 세제에는 (a) 양이온성 세제, 예컨대, 디메틸 디알킬 암모늄 할라이드, 및 알킬 피리디늄 할라이드, (b) 음이온성 세제, 예컨대 알킬, 아릴, 및 올레핀 설포네이트, 알킬, 올레핀, 에테르, 및 모노글리세리드 설페이트, 및 설포숙시네이트, (c) 비이온성 세제, 예컨대 지방 아민 옥시드, 지방산 알칸올아미드, 및 폴리옥시에틸렌폴리프로필렌 공중합체, (d) 양쪽성 세제, 예컨대, 알킬- β -아미노프로피오네이트, 및 2-알킬-이미다졸린 사차 암모늄 염, 및 (e) 이의 혼합물이 포함된다.

[0257] 일부 구현예에서 비경구 제형은 용액 중 본 개시의 활성 제제를 약 0.5 중량% 내지 약 25 중량% 함유한다. 보존제 및 완충제가 사용될 수 있다. 주사 부위에서의 자극을 최소화하거나 제거하기 위해, 이러한 조성물은 약 12 내지 약 17의 친수제-친유제 밸런스(HLB)를 갖는 하나 이상의 비이온성 계면활성제를 함유할 수 있다. 이러한 제형물 중 계면활성제의 양은 전형적으로 약 5 중량% 내지 약 15 중량% 범위일 것이다. 적합한 계면활성제에는 폴리에틸렌 글리콜 소르비탄 지방산 에스테르, 예컨대 소르비탄 모노올레에이트 및 프로필렌 옥시드와 프로필렌 글리콜의 축합에 의해 형성되는, 소수성 기재와 에틸렌 옥시드의 고분자량 부가물이 포함된다. 일부 양태에서 비경구 제형은 단위-용량 또는 다중-용량 밀봉 용기, 예컨대 앰플 또는 바이알로 제공되며, 사용 직전에 멸균 액체 부형제, 예를 들어, 주사용수의 첨가만을 필요로 하는 냉동-건조(동결건조) 상태로 보관될 수 있다. 일부 양태에서 체외 주사 용액 및 현탁액은 이전에 기재된 종류의 멸균 분말, 과립, 및 정제로부터 제조된다.

[0258] 주사용 제형은 본 개시에 따른다. 주사용 조성물에 유효한 약학 담체에 대한 요건은 당업자에게 널리 알려져 있다(예컨대, 문헌[*Pharmaceutics and Pharmacy Practice*, J. B. Lippincott Company, Philadelphia, PA, Banker and Chalmers, eds., pages 238-250 (1982), 및 *ASHP Handbook on Injectable Drugs*, Toissel, 4th ed., pages 622-630 (1986)] 참고).

[0259] 투여량

[0260] 본 개시의 활성 제제는 본원에서 기재된 바와 같이 IL-21 신호전달을 제공하면서 PD-1 신호전달을 억제하는 방법에서 유용한 것으로 여겨지며, 이에 따라 하나 이상의 질병, 예컨대, 암을 치료하거나 예방하는 방법에서 유용한 것으로 여겨진다. 본 개시의 목적을 위해, 투여되는 활성 제제의 양 또는 용량은 합리적인 시간 프레임에 걸쳐 대상체 또는 동물에서, 예컨대, 치료 또는 예방 반응을 일으키는 데 충분해야 한다. 예를 들어, 본 개시의 활성 제제의 용량은 투여시부터 약 1 내지 4분, 1 내지 4시간 또는 1 내지 4주 이상, 예컨대 5 내지 20주 이상의 기간에 본원에서 기재된 바와 같이 암을 치료하는 데 충분해야 한다. 소정 구현예에서, 시기는 심지어 더 길 수 있다. 용량은 특정 활성 제제의 유효성 및 동물(예컨대, 인간)의 상태뿐만 아니라 치료받을 동물(예컨대, 인간)의 체중에 의해 결정될 것이다.

[0261] 투여 용량을 결정하기 위한 여러 검정이 당분야에 알려져 있다. 본원에서의 목적을 위해, 각각의 세트에 상이한 용량의 활성 제제가 주어지는, 포유류 세트 중 하나의 포유류에 본 개시의 활성 제제의 주어진 용량의 투여 시 암이 치료되는 정도를 비교하는 것을 포함하는 검정이 포유류에 투여될 시작 용량을 결정하기 위해 사용될 수 있다. 소정 용량의 투여 시 암이 치료되는 정도는, 예를 들어, 활성 제제의 세포독성 또는 마우스 이중이식편 모델에서 활성 제제로 달성되는 종양 퇴행 정도에 의해 나타날 수 있다. 융합 단백질의 세포독성을 측정하는 방법 및 종양 퇴행을 검정하는 방법은 당분야에 알려져 있다.

[0262] 본 개시의 활성 제제의 용량은 또한 본 개시의 특정 활성 제제의 투여와 수반될 수 있는 임의의 유해 부작용의 존재, 성질 및 정도에 의해 결정될 것이다. 전형적으로, 주치의는 다양한 요인, 예컨대 연령, 체중, 일반 건강, 식이, 성별, 투여될 본 개시의 활성 제제, 투여 경로, 및 치료받는 질환의 중증도를 고려하여, 각각의 개별 환자를 치료하기 위한 본 개시의 활성 제제의 투여량을 결정할 것이다. 예로서 그리고 본 개시를 제한하려 하지 않고, 본 개시의 활성 제제의 용량은 약 0.0001 내지 약 1 g/치료받는 대상체의 체중 kg/일, 약 0.0001 내지 약 0.001 g/체중 kg/일, 또는 약 0.01 mg 내지 약 1 g/체중 kg/일일 수 있다.

- [0263] 제어 방출 제형
- [0264] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 활성 제제는 본 개시의 활성 제제가 체내에서의 시간 및 위치에 관해 제어되는 방식으로 투여되는 체내로 데팻 형태로 개질될 수 있다(예를 들어, U.S. 특허 번호 4,450,150 참고). 본 개시의 활성 제제의 데팻 형태는, 예를 들어, 활성 제제 및 다공성 또는 비-다공성 물질, 예컨대 중합체를 포함하는 임플란트형 조성물일 수 있고, 여기서 활성 제제는 물질 및/또는 비-다공성 물질의 분해에 의해 캡슐화되거나 이를 통해 확산된다. 이어서 데팻은 대상체의 체내에서 요망되는 위치로 임플란트되고 활성 제제는 소정 속도로 임플란트로부터 방출된다.
- [0265] 소정 양태에서 활성 제제를 포함하는 약학 조성물은 임의의 유형의 생체내 방출 프로필을 갖도록 개질된다. 일부 양태에서, 약학 조성물은 즉시 방출, 제어 방출, 지속 방출, 연장 방출, 지연 방출, 또는 2상 방출 제형물이다. 제어 방출을 위해 펩타이드를 제형화하는 방법은 당분야에 알려져 있다. 예를 들어, 문헌[Qian et al., *J Pharm* 374: 46-52 (2009) 및 국제 특허 출원 공개 번호 WO 2008/130158, WO2004/033036; WO2000/032218; 및 WO 1999/040942]을 참고한다.
- [0266] 본 발명의 조성물은, 예를 들어, 마이셀 또는 리포솜, 또는 일부 다른 캡슐화된 형태를 추가로 포함할 수 있거나, 연장된 보관 및/또는 전달 효과를 제공하기 위해 연장 방출 형태로 투여될 수 있다.
- [0267] 조합
- [0268] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 융합 단백질 또는 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물)은 단독으로 투여되며, 대안적인 구현예에서, 또 다른 치료제, 예컨대, 상이한 유형(예컨대, 구조)의 본 발명의 또 다른 활성 제제와의 조합으로 투여된다. 일부 양태에서, 다른 치료제는 암을 치료하거나 예방하는 것을 목표로 한다. 일부 구현예에서, 다른 치료제는 화학치료제이다. 일부 구현예에서, 다른 치료제는 암 치료를 위한 방사선 치료법에서 사용되는 제제이다. 따라서 일부 양태에서, 본원에서 기재된 융합 단백질 또는 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물)은 하나 이상의 백금 배위 화합물, 토포이소머라제 억제제, 항생제, 유사분열억제 알칼로이드 및 디플루오로뉴클레오시드와의 조합으로 투여된다. 예시적인 양태에서, 본원에서 기재된 IL-21 융합 단백질(예컨대, IL-21 뮤테인에 융합된 항-PD-1 항체)은 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체, 이의 항원 결합 항체 단편, 또는 항-PD-1 항체 단백질 산물)과 조합된다.
- [0269] 특정 구현예에서, 임의의 항체 20A2, 20C1, 22D4, 20C1.006, 20C1.009, 20A2.003, 22D4.006, 22D4.017은, 예를 들어, 다음으로부터 선택되는 동종이량체 또는 단량체를 포함하는 융합 단백질을 포함하는 본원에서 기재된 IL-21 융합 단백질과의 조합으로 투여된다:
- [0270] 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 496의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체;
- [0271] 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 융합된 중쇄-IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 497의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체;
- [0272] 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 498의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체;
- [0273] 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 499의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체;
- [0274] 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 항체 중쇄(각각 IL-21 뮤테인에 융합되며, 각각의 중쇄-IL-21 뮤테인 융합물은 SEQ ID NO: 500의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 동종이량체;
- [0275] 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 391의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 501의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 555의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체;

- [illegible]

SEQ ID NO: 558의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체;

- [0291] 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 517의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 559의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체; 또는
- [0292] 2개의 항체 경쇄(각각 SEQ ID NO: 371의 아미노산 서열을 포함함) 및 2개의 상이한 항체 중쇄(하나는 IL-21 뮤테인에 융합되며 SEQ ID NO: 518의 아미노산 서열을 포함하고, 다른 하나는 IL-21 뮤테인에 융합되지 않으며 SEQ ID NO: 560의 아미노산 서열을 포함함)를 포함하는 단량체.
- [0293] 키트
- [0294] 본 개시는 추가로 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포, 또는 이의 조합을 포함하는 키트를 제공한다. 예시적인 양태에서 키트는 용기 내에 본 개시의 적어도 하나의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포, 또는 이의 조합을 포함한다. 예시적인 양태에서, 적어도 하나의 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포는 단위 용량으로 키트에 제공된다. 본원에서의 목적을 위해, "단위 용량"은 적합한 담체에 분산된 별도량을 나타낸다. 예시적인 양태에서, 단위 용량은 대상체에 요망되는 효과, 예컨대, 암의 치료를 제공하기 충분한 양이다. 예시적인 양태에서, 키트는 몇몇 단위 용량, 예컨대 단위 용량의 1주 또는 1개월 공급을 포함하며, 선택적으로, 각각 개별적으로 포장되거나 달리 다른 단위 용량으로부터 분리된다. 일부 구현예에서, 키트/단위 용량의 성분은 환자에게 투여 지침과 함께 포장된다. 일부 구현예에서, 키트는 환자에 대한 투여를 위한 하나 이상의 장치, 예컨대 바늘 및 주사기 등을 포함한다. 일부 양태에서, 적어도 하나의 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포, 또는 이의 조합은 사용이 준비된 형태, 예컨대, 주사기, 정맥내 백 등에 사전-충전된다. 예시적인 양태에서, 사용이 준비된 형태는 단위 사용을 위한 것이다. 예시적인 양태에서, 키트는 적어도 하나의 본 개시의 IL-21 뮤테인, PD-1 항원-결합 단백질(예컨대, 항-PD-1 항체), 컨주게이트, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포의 여러 단위 사용, 사용이 준비된 형태를 포함한다. 일부 양태에서, 키트는 본원에서 기재된 임의의 것들을 포함하는 다른 치료제 또는 진단제 또는 약학적으로 허용 가능한 담체(예컨대, 용매, 완충제, 희석제 등)를 추가로 포함한다.
- [0295] 제조 방법
- [0296] 본 개시의 IL-21 뮤테인은 당분야에 알려진 방법에 의해 획득될 수 있다. 폴리펩타이드를 새로 합성하기 적합한 방법은, 예를 들어, 문헌[Chan et al., Fmoc Solid Phase Peptide Synthesis, Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2005; Peptide and Protein Drug Analysis, ed. Reid, R., Marcel Dekker, Inc., 2000; Epitope Mapping, ed. Westwood et al., Oxford University Press, Oxford, United Kingdom, 2000; 및 U.S. 특허 번호 5,449,752]에 기재되어 있다. 본 발명의 펩타이드를 제조하는 추가적인 예시적 방법을 본원에 나타낸다.
- [0297] 일부 구현예에서, 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인은 회사, 예컨대 Synpep(Dublin, CA), Peptide Technologies Corp.(Gaithersburg, MD), Multiple Peptide Systems(San Diego, CA), Peptide 2.0 Inc.(Chantilly, VA), 및 American Peptide Co.(Sunnyvale, CA)에 의해 상업적으로 합성된다. 이에 관해, IL-21 뮤테인은 합성, 재조합, 단리된, 및/또는 정제된 뮤테인일 수 있다.
- [0298] 또한 일부 양태에서, IL-21 뮤테인은 표준 재조합 방법을 사용하여 펩타이드의 아미노산 서열을 인코딩하는 핵산을 사용하여 재조합적으로 제조된다. 예를 들어, 문헌[Sambrook et al., Molecular Cloning: A Laboratory Manual. 3rd ed., Cold Spring Harbor Press, Cold Spring Harbor, NY 2001; 및 Ausubel et al., Current Protocols in Molecular Biology, Greene Publishing Associates and John Wiley & Sons, NY, 1994]을 참고한다.
- [0299] IL-21 뮤테인을 제조하는 방법이 본원에서 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 본 개시의 숙주 세포를 배양하여 IL-21 뮤테인을 발현하는 단계 및 발현된 IL-21 뮤테인을 수확하는 단계를 포함한다.
- [0300] IL-21 뮤테인을 포함하는 융합 단백질을 제조하는 방법이 또한 본원에서 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 본 개시의 숙주 세포를 배양하여 융합 단백질을 발현하는 단계 및 발현된 융합 단백질을 수확하는 단계를 포

함한다.

- [0301] 예시적인 구현예에서, 방법은 IL-21 뮤테인 또는 융합 단백질을 발현하기 위해 본원에서 기재된 바와 같은 IL-21 뮤테인 또는 융합 단백질을 인코딩하는 핵산을 포함하는 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 숙주 세포는 본원에서 기재된 임의의 숙주 세포일 수 있다. 예시적인 양태에서, 숙주 세포는 CHO 세포, NSO 세포, COS 세포, VERO 세포, 및 BHK 세포로 구성되는 군으로부터 선택된다. 예시적인 양태에서, 숙주 세포를 배양하는 단계는 성장 배지 중 숙주 세포를 배양하여 숙주 세포의 성장 및 증식을 뒷받침하는 단계를 포함한다. 예시적인 양태에서, 성장 배지는 세포 밀도, 배양 생활성 및 생산성을 적시 방식으로 증가시킨다. 예시적인 양태에서, 성장 배지는 아미노산, 비타민, 무기 염, 글루코스, 및 성장 인자, 호르몬, 및 부착 인자의 원천으로의 혈청을 포함한다. 예시적인 양태에서, 성장 배지는 아미노산, 비타민, 미량 성분, 무기 염, 지질 및 인슐린 또는 인슐린-유사 성장 인자로 구성되는 화학적으로 완전히 정의된 배지이다. 영양소에 부가하여, 성장 배지는 pH 및 삼투압을 유지하는 것을 돕는다. 몇몇 성장 배지가 상업적으로 이용 가능하며 당분야에 기재되어 있다. 예컨대, 문헌 [Arora, "Cell Culture Media: A Review" MATER METHODS 3:175 (2013)]을 참고한다.
- [0302] 예시적인 양태에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인 또는 융합 단백질을 제조하는 방법은 공급 배지 중 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함한다. 예시적인 양태에서, 방법은 공급-배지 방식으로 공급 배지 중에 배양하는 단계를 포함한다. 제조된 단백질 제조 방법은 당분야에 알려져 있다. 예컨대, 문헌 [Li et al., "Cell culture processes for monoclonal antibody production" MAbs 2(5): 466-477 (2010)]을 참고한다.
- [0303] IL-21 뮤테인 또는 융합 단백질을 제조하는 방법은 세포 배양 또는 이의 상청액으로부터 뮤테인 또는 단백질을 정제하는 하나 이상의 단계 및 바람직하게는 정제된 단백질을 회수하는 단계를 포함할 수 있다. 예시적인 양태에서, 방법은 하나 이상의 크로마토그래피 단계, 예컨대, 친화도 크로마토그래피(예컨대, 단백질 A 친화도 크로마토그래피), 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 크로마토그래피를 포함한다. 예시적인 양태에서, 방법은 단백질 A 친화도 크로마토그래피 수지를 사용하여 단백질을 정제하는 단계를 포함한다.
- [0304] 예시적인 구현예에서, 방법은 정제된 단백질 등을 제형화함으로써 정제된 단백질을 포함하는 제형물을 수득하는 단계를 추가로 포함한다. 이러한 단계는 문헌 [Formulation and Process Development Strategies for Manufacturing, eds. Jameel and Hershenson, John Wiley & Sons, Inc. (Hoboken, NJ), 2010]에 기재되어 있다.
- [0305] 사용 방법
- [0306] 치료 방법이 또한 본 개시에 의해 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 대상체를 치료하기 위한 유효량으로 본 개시의 약학 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함하는, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법이다.
- [0307] 본 개시의 약학 조성물은 PD-1 신호전달을 억제하고/하거나 IL-21 신호전달을 활성화하는 데 유용하다. 특정 이론에 구애받지 않고, [1] 본원에서 제공된 조성물의 PD-1 억제 활성화는 이러한 물체가 T 세포 활성을 증강시키고 면역 반응, 특히 종양 또는 암에 대한 면역 반응을 증강시키는 방법에서 유용하도록 하고/하거나; [2] 본원에서 제공된 조성물의 IL-21 활성화 활성화는 이러한 물체가 T 세포 생존 및 효과기 기능을 증강시키고, 말단 분화 및 복제능의 손실을 제한하고, 활성화된 효과기 세포를 좀더 나이브한 T 세포 표현형으로 변화시켜 T 세포 수명을 촉진하고(예컨대 CCR7 발현을 증강시킴으로써), 표적(예컨대, 암) 세포에 대한 세포독성을 증강시킬 수 있도록 한다(예컨대 IFN γ 및 그랜자임 B 제조를 증강시킴으로써).
- [0308] 따라서, 대상체에서 T 세포 활성을 증강시키고, T 세포 생존 및 효과기 기능을 증강시키고, 말단 분화 및 복제능의 손실을 제한하고, T 세포 수명을 촉진하고, 표적(예컨대, 암) 세포에 대한 세포독성을 증강시키는 방법이 본원에서 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 대상체에 유효량으로 본 개시의 약학 조성물을 투여하는 단계를 포함한다. 예시적인 양태에서, T 세포 활성 또는 면역 반응은 암 세포 또는 암 조직 또는 종양 세포 또는 종양에 대해 유도된다. 예시적인 양태에서, 면역 반응은 체액성 면역 반응이다. 예시적인 양태에서, 면역 반응은 선천성 면역 반응이다. 예시적인 양태에서, 증강되는 면역 반응은 T-세포 매개 면역 반응이다.
- [0309] 본원에서 사용되는 용어 "증강시킨다" 및 이로부터 파생되는 용어는 100% 또는 완전 증강 또는 증가가 아닐 수 있다. 오히려, 당업자가 잠재적인 이익 또는 치료 효과를 갖는 것으로 인식하는 다양한 정도의 증강이 존재한다. 이에 관해, 본 개시의 약학 조성물은, 예컨대, T 세포 활성을 증강시키거나 면역 반응을 임의의 양 또는 수준으로 증강시킬 수 있다. 예시적인 구현예에서, 본 개시의 방법에 의해 제공되는 증강은 적어도 또는 약 10% 증강(예컨대, 적어도 또는 약 20% 증강, 적어도 또는 약 30% 증강, 적어도 또는 약 40% 증강, 적어도 또는

는 약 50% 증강, 적어도 또는 약 60% 증강, 적어도 또는 약 70% 증강, 적어도 또는 약 80% 증강, 적어도 또는 약 90% 증강, 적어도 또는 약 95% 증강, 적어도 또는 약 98% 증강)이다.

[0310] T 세포 활성화 및 면역 반응을 측정하는 방법은 당분야에 알려져 있다. T 세포 활성화는, 예를 들어, 세포독성 검정, 예컨대 문헌[Fu et al., PLoS ONE 5(7): e11867 (2010)]에 기재된 것들에 의해 측정될 수 있다. 다른 T 세포 활성화 검정은 문헌[Bercovici et al., Clin Diagn Lab Immunol. 7(6): 859-864 (2000)]에 기재되어 있다. 면역 반응을 측정하는 방법은, 예컨대, 문헌[Macatangay et al., Clin Vaccine Immunol 17(9): 1452-1459 (2010), 및 Clay et al., Clin Cancer Res.7(5):1127-35 (2001)]에 기재되어 있다.

[0311] 암을 갖는 대상체를 치료하는 방법 및 고형 종양을 갖는 대상체를 치료하는 방법이 추가로 본원에서 제공된다. 예시적인 구현예에서, 방법은 대상체에서 암 또는 고형 종양을 치료하기 위한 유효량으로 본 개시의 약학 조성물을 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 본원에서 개시된 방법에 의해 치료 가능한 암은 임의의 암, 예컨대, 림프계 또는 혈류를 통해 신체의 다른 부분으로 확산될 수 있는 비정상적이고 제어되지 않는 세포 분열에 의해 유도되는 임의의 악성 성장 또는 종양일 수 있다. 일부 양태에서 암은 급성 림프구 암, 급성 골수 백혈병, 폐포 황문근육종, 뼈암, 뇌암, 유방암, 항문, 항문관, 또는 항문직장의 암, 눈의 암, 간내 쓸개관의 암, 관절의 암, 목, 쓸개, 또는 흉막의 암, 코, 비강, 또는 중이의 암, 구강의 암, 외음부의 암, 만성 림프구 백혈병, 만성 골수암, 결장암, 식도암, 자궁경부암, 위장관 유암종 종양, 호지킨 림프종, 하인두암, 신장암, 후두암, 간암, 폐암, 악성 중피종, 흑색종, 다발성 골수종, 코인두암, 비-호지킨 림프종, 난소암, 췌장암, 복막, 그물막, 및 장간막 암, 인두암, 전립샘암, 직장암, 신장암(예컨대, 신장 세포 암종(RCC)), 소장암, 연조직암, 위암, 고환암, 갑상샘암, 요관암, 및 방광암으로 구성되는 군으로부터 선택되는 것이다. 특정 양태에서, 암은 두부경부암, 난소암, 자궁경부암, 방광암 및 식도암, 췌장암, 위장관암, 위암, 유방암, 자궁내막암 및 결장직장암, 간세포 암종, 교모세포종, 방광암, 폐암, 예컨대, 비-소세포 폐암(NSCLC), 세기관지폐포 암종으로 구성되는 군으로부터 선택된다. 특정 구현예에서, 종양은 비-소세포 폐암(NSCLC), 두부경부암, 신장암, 삼중 음성 유방암, 및 위암이다. 예시적인 양태에서, 대상체는 종양(예컨대, 고형 종양, 혈액 종양, 또는 림프 종양)을 가지며 약학 조성물은 대상체에서 종양을 치료하기 위한 유효량으로 대상체에 투여된다. 다른 예시적인 양태에서, 종양은 비-소세포 폐암(NSCLC), 소세포 폐암(SCLC), 두부경부암, 신장암, 유방암, 흑색종, 난소암, 간암, 췌장암, 결장암, 전립샘암, 위암, 림프종 또는 백혈병이며, 약학 조성물은 대상체에서 종양을 치료하기 위한 유효량으로 대상체에 투여된다.

[0312] 본원에서 사용되는 용어 "치료하다"뿐만 아니라 이에 관한 용어가 반드시 100% 또는 완전 치료를 시사하는 것은 아니다. 오히려, 당업자가 잠재적인 이익 또는 치료 효과를 갖는 것으로 인식하는 다양한 정도의 치료가 존재한다. 이에 관해, 본 개시의 암을 치료하는 방법은 임의의 양 또는 임의의 수준의 치료를 제공할 수 있다. 또한, 본 개시의 방법에 의해 제공되는 치료에는 치료받는 암의 하나 이상의 상태 또는 증상 또는 징후의 치료가 포함될 수 있다. 또한, 본 개시의 방법에 의해 제공되는 치료는 암의 진행 지연을 포괄할 수 있다. 예를 들어, 방법은 T 세포 활성화 또는 암에 대한 면역 반응의 증강, 종양 또는 암 성장의 감소, 종양 세포의 전이 감소, 종양 또는 암 세포의 세포사 증가 등에 의해 암을 치료할 수 있다. 예시적인 양태에서, 방법은 암의 개시 또는 재발을 1일, 2일, 4일, 6일, 8일, 10일, 15일, 30일, 2개월, 4개월, 6개월, 1년, 2년, 4년 이상만큼 지연함으로써 치료한다. 예시적인 양태에서, 방법은 대상체의 생존을 증가시킴으로써 치료한다.

[0313] *대상체*

[0314] 본 개시의 일부 구현예에서, 대상체는 비제한적으로 로덴티아(Rodentia)목의 포유류, 예컨대 마우스 및 햄스터, 및 로고모르파(Logomorpha)목의 포유류, 예컨대 토끼, 카르니보라(Carnivora)목의 포유류, 예컨대 고양이 및 개, 아르티오다크틸라(Artiodactyla)목의 포유류, 예컨대 소 및 돼지 또는 페르소다크틸라(Perssodactyla)목의 포유류, 예컨대 말을 포함하는 포유류이다. 일부 양태에서, 포유류는 영장류, 세보이드(Ceboids), 또는 시모이드(Simoids)(원숭이)목 또는 유인원(인간 및 원숭이)목이다. 일부 양태에서, 포유류는 인간이다.

[0315] *예시적 구현예*

[0316] 예시적인 구현예에서, 본 개시는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 서열, QGQDX HMXXM XXXXX XVDXL KNXVN DLVPE FLPAP EDVET NCEWS AFSCF QKAQL KSANT GNNEX XIXXX XXXLX XXXXX TNAGR RQKHR LTCPS CDSYE KKPPK EFLXX FXXLL XMXXX QHXSS RTHGS EDS(SEQ ID NO: 2)를 포함하는 IL-21 뮤테인을 제공하며, 여기서 "X"는 임의의 아미노산을 나타내며, IL-21 뮤테인 아미노산 서열은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 적어도 1개 아미노산이 상이하다.

- [0317] 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 7개 이하의 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 3개, 4개, 5개, 또는 6개 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 경우에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1)과 1개 또는 2개 아미노산이 상이한 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인의 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열 간 차이(들)는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 10~15(경계 포함), 또는 아미노산 105~123(경계 포함) 내이고, 선택적으로, 여기서 차이(들)는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 11, 14, 15, 109, 110, 112, 113, 116, 119, 120, 및/또는 123에서 발생한다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인의 아미노산 서열 및 SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열 간 차이(들)는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 5~25(경계 포함), 또는 아미노산 65~80(경계 포함) 내이고, 선택적으로, 여기서 차이(들)는 SEQ ID NO: 2의 아미노산 5, 8, 9, 12, 13, 16, 19, 23, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 및/또는 80에서 발생한다.
- [0318] 일부 양태에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 1개의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, 또는 123에서 일어난다. 예시적인 양태에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, 또는 123에서 일어난다. 예시적인 경우에서, IL-21 뮤테인은 다음 위치에서 아미노산 치환을 포함한다:
- [0319] a. SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 12, 14, 15, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 80, 116, 또는 119에서(치환 아미노산은 지방족 아미노산임),
- [0320] b. SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 110, 112, 116, 117, 119, 120, 또는 123에서(치환 아미노산은 산성 아미노산임);
- [0321] c. SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 73, 76, 109, 113, 또는 116에서(치환 아미노산은 염기성 아미노산임);
- [0322] d. SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 70, 또는 76에서(치환 아미노산은 방향족 아미노산임);
- [0323] e. SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 12, 15, 73, 76, 116, 또는 119에서(치환 아미노산은 측쇄 아미드를 포함하는 아미노산임);
- [0324] f. SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 11, 12, 14, 15, 73, 76, 116, 또는 119에서(치환 아미노산은 측쇄 하이드록실을 포함하는 비-방향족 아미노산임);
- [0325] g. SEQ ID NO: 1의 위치 65, 66, 69, 70, 72, 73, 75, 76, 77, 또는 80에서(치환 아미노산은 이미노산임);
- [0326] h. SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 15, 76, 116, 또는 119에서(치환 아미노산은 황-함유 측쇄를 포함하는 아미노산임); 또는
- [0327] i. 이의 조합에서.
- [0328] 예시적인 양태에서, 치환 아미노산은 자연 발생 아미노산이다. 일부 경우에서, IL-21 뮤테인은 표 A에 따른 위치에서의 아미노산으로의 아미노산 치환을 포함한다. 표 A를 아래에 나타낸다.

[표 A]

SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치	아미노산(1 글자 코드)	SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치	아미노산(1 글자 코드)
5	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, 또는 Y	72	D, G, 또는 P
8	A, D, E, N, S, T, V, 또는 Y	73	A, D, E, G, H, I, N, P, Q, S, 또는 V
9	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V, 또는 Y	75	D, G, 또는 P
11	D 또는 S	76	A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, 또는 Y
12	A, D, E, N, S, T, 또는 V	77	D, G, 또는 P
13	D	78	D
14	A, D, 또는 S	79	D
15	A, E, I, M, N, Q, S, T, 또는 V	80	G, 또는 P
16	D 또는 E	109	K
19	D	110	D
23	D	112	D
65	D, G, 또는 P	113	K
66	D, G, 또는 P	116	A, D, E, I, K, L, M, N, S, T, 또는 V
68	Q	117	D
69	D, G, 또는 P	119	A, D, E, M, N, Q, S, 또는 T
70	E, G, P, 또는 Y	120	D
71	L	123	D

[0329]

[0330]

예시적인 구현예에서, 본 개시는 SEQ ID NO: 3~21, 23~56, 58~112, 114~208, 210~222, 224~255, 및 283 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 뮤테인을 제공한다.

[0331]

예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 인간 IL-21의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 1) 대비 2개의 아미노산 치환을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 예시적인 양태에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 8, 9, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 19, 23, 65, 66, 68, 69, 70, 71, 72, 73, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 109, 110, 112, 113, 116, 117, 119, 120, 또는 123 중 2개에서 일어난다. 예시적인 경우에서, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 15, 70, 71, 72, 73, 및 76 중 2개에서 일어난다. 선택적으로, 아미노산 치환은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 73, 및 76 중 2개에서 일어난다. 일부 양태에서, 치환 중 하나는 SEQ ID NO: 1의 위치 76에서 일어난다. 예시적인 경우에서, SEQ ID NO: 1의 위치 76에서의 치환 아미노산은 지방족 아미노산 또는 산성 아미노산이다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 또는 73에서 아미노산 치환을 포함하며, 치환 아미노산은 지방족 아미노산 또는 산성 아미노산이다. 일부 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1의 위치 5에서 아미노산 치환을 포함하며, 치환 아미노산은 측쇄 아미드를 갖는 아미노산이다. 일부 경우에서, 지방족 아미노산은 알라닌이며, 산성 아미노산은 글루탐산이거나, 측쇄 아미드를 갖는 아미노산은 글루타민이다. 예시적인 구현예에서, 본 개시는 SEQ ID NO: 208, 210 내지 222, 224 내지 248, 및 255로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 뮤테인을 제공한다.

[0332]

임의의 상기 양태에 관해, IL-21 뮤테인은 IL-21 수용체에 대한 야생형 IL-21의 친화도 대비 감소된 친화도로 IL-21 수용체에 결합할 수 있다. 일부 양태에서, IL-21 수용체는 SEQ ID NO: 256 또는 261의 아미노산 서열을 갖는다. 일부 경우에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 257의 아미노산 서열을 갖는 IL-21 수용체 감마쇄에 결합한다. 예시적인 경우에서, 본 개시의 IL-21 뮤테인은 인간 IL-21 수용체에 약 0.04 nM 이상의 Kd로 결합한다.

[0333]

컨주게이트가 추가로 제공된다. 예시적인 양태에서, 컨주게이트는 임의의 하나의 선행 단락의 IL-21 뮤테인 및 이중성 모이어티를 포함한다. 예시적인 경우에서, IL-21은 이중성 모이어티에 직접 부착된다. 대안적인 경우에서, IL-21은 링커를 통해 이중성 모이어티에 부착된다. 일부 양태에서, 링커는, 예컨대, Gly-Gly-Gly-Gly-Ser의 아미노산 서열(SEQ ID NO: 262)을 포함하는 펩타이드를 포함한다. 예시적인 양태에서, 이중성 모이어티는 폴리펩타이드이며, 선택적으로, 여기서 폴리펩타이드는 항원-결합 단백질이다. 일부 경우에서, 이중성 폴리펩타이드는 항체 또는 이의 항원 결합 항체 단편이다. 예시적인 구현예에서, 항체는 항-PD-1 항체이다. 일부 양태에서, IL-21 뮤테인은 항체의 Fc에 직접 부착된다. 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 링커를 통해 항체의 Fc에 부착

된다. 일부 양태에서 컨주게이트는 단일 IL-21 뮤테인을 포함하며, 여기서 상기 단일 IL-21 뮤테인은 2개의 항체 중쇄 중 하나의 C-말단에 결합된다. 예시적인 경우에서, 컨주게이트는 2개의 IL-21 뮤테인을 포함하며, 여기서 제1 IL-21 뮤테인은 제1 항체 중쇄의 C-말단에 결합되며, 제2 IL-21 뮤테인은 제2 항체 중쇄의 C-말단에 결합된다. 선택적으로, 제1 IL-21은 제2 IL-21 뮤테인과 동일한 아미노산 서열을 갖는다. 대안적으로, 제1 IL-21은 제2 IL-21 뮤테인과 상이한 아미노산 서열을 갖는다. 예시적인 양태에서, 항체 중쇄는 전하쌍 돌연변이(예컨대, V1, V4, V103, 또는 V131 돌연변이)를 포함한다. 임의의 하나의 선행 단락의 컨주게이트의 예시적인 양태에서, IL-21 뮤테인은 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 73, 및 76 중 2개에서 아미노산 치환을 포함한다. 예시적인 양태에서, 컨주게이트는 상기 IL-21 뮤테인이 SEQ ID NO: 1의 위치 5, 9, 73, 및 76 중 임의의 2개에서 아미노산 치환을 포함하는 것을 제외하고, SEQ ID NO: 1의 아미노산 서열을 포함하는 IL-21 뮤테인, 및 항-PD-1 항체를 포함하며, 여기서 IL-21 뮤테인은 항-PD-1 항체의 C-말단에 결합된다. 예시적인 양태에서, 컨주게이트는 (a) 표 D에 나타난 중쇄(HC) 상보성-결정 영역(CDR) 1 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 및 382로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) 표 D에 나타난 HC CDR2 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 313, 323, 333, 343, 353, 363, 373, 및 383으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) 표 D에 나타난 HC CDR3 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 314, 324, 334, 344, 354, 364, 374, 및 384로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 표 D에 나타난 경쇄(LC) CDR1 아미노산 서열 또는 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 및 385로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (e) 표 D에 나타난 LC CDR2 아미노산 서열 또는 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 및 386으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 표 D에 나타난 LC CDR3 아미노산 서열 또는 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 및 387로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (g) (a)~(f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함하는 항-PD-1 항체를 포함한다. 예시적인 경우에서, 항-PD-1 항체는 (a) SEQ ID NO: 312~317; (b) SEQ ID NO: 322~327; (c) SEQ ID NO: 332~337; (d) SEQ ID NO: 342~347; (e) SEQ ID NO: 352~357; (f) SEQ ID NO: 362~367; (g) SEQ ID NO: 372~377; 및 (h) SEQ ID NO: 382~387로 구성되는 군으로부터 선택되는 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 일부 양태에서, 항-PD-1 항체는 (a) SEQ ID NO: 318 및 319; (b) SEQ ID NO: 328 및 329; (c) SEQ ID NO: 338 및 339; (d) SEQ ID NO: 348 및 349; (e) SEQ ID NO: 358 및 359; (f) SEQ ID NO: 368 및 369; (g) SEQ ID NO: 378 및 379; 및 (h) SEQ ID NO: 388 및 389로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다. 예시적인 양태에서, 항-PD-1 항체는 SEQ ID NO: 265~267, 282, 284~311 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 불변 영역을 포함한다. 소정 경우에서, 항-PD-1 항체는 (a) SEQ ID NO: 320 및 321; (b) SEQ ID NO: 330 및 331; (c) SEQ ID NO: 340 및 341; (d) SEQ ID NO: 350 및 351; (e) SEQ ID NO: 360 및 361; (f) SEQ ID NO: 370 및 371; (g) SEQ ID NO: 380 및 381; 및 (h) SEQ ID NO: 390 및 391로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다.

[0334] 예시적인 구현예에서, 본 개시는 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인 및 이중성 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 제공한다. 일부 양태에서, 융합 폴리펩타이드 또는 융합 단백질은 면역글로불린 또는 이의 항원 결합 항체 단편을 포함한다. 예시적인 구현예에서, 본 개시는 본원에서 기재된 IL-21 뮤테인을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 예시적인 구현예에서, 본 개시는 본원에서 기재된 핵산을 포함하는 벡터를 제공한다. 예시적인 구현예에서, 본 개시는 본원에서 기재된 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 예시적인 구현예에서, 본 개시는 본원에서 기재된 바와 같은 IL-21 뮤테인, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 컨주게이트, 융합 단백질, 또는 이의 조합, 및 용기를 포함하는 키트를 제공한다.

[0335] 본 개시의 IL-21 뮤테인, 핵산, 벡터, 숙주 세포, 컨주게이트, 융합 단백질, 또는 이의 조합, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물이 추가로 제공된다.

[0336] 또한 IL-21 뮤테인을 발현하기 위해 본 개시의 숙주 세포를 배양하는 단계 및 발현된 IL-21 뮤테인을 수확하는 단계를 포함하는 IL-21 뮤테인을 제조하는 방법이 제공된다. 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법이 추가로 제공된다. 방법은 대상체를 치료하기 위한 유효량으로 본 개시의 약학 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 예시적인 양태에서, 대상체는 고형 종양을 가지며 약학 조성물은 대상체에서 고형 종양을 치료하기 위한 유효량으로 대상체에 투여된다. 선택적으로, 고형 종양은 두부경부암, 난소암, 자궁

경부암, 방광암 및 식도암, 췌장암, 위장관암, 위암, 유방암, 자궁내막암 및 결장직장암, 간세포 암종, 교모세포종, 방광암, 폐암, 예컨대, 비-소세포 폐암(NSCLC), 세기관지폐포 암종으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0337] 예시적인 구현예에서, 본 개시는 (a) 표 D에 나타난 중쇄(HC) 상보성-결정 영역(CDR) 1 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 312, 322, 332, 342, 352, 362, 372, 및 382로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (b) 표 D에 나타난 HC CDR2 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 313, 323, 333, 343, 353, 363, 373, 및 383으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (c) 표 D에 나타난 HC CDR3 아미노산 서열 또는 SEQ ID NO: 314, 324, 334, 344, 354, 364, 374, 및 384로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (d) 표 D에 나타난 경쇄(LC) CDR1 아미노산 서열 또는 315, 325, 335, 345, 355, 365, 375, 및 385로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (e) 표 D에 나타난 LC CDR2 아미노산 서열 또는 316, 326, 336, 346, 356, 366, 376, 및 386으로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; (f) 표 D에 나타난 LC CDR3 아미노산 서열 또는 317, 327, 337, 347, 357, 367, 377, 및 387로 구성되는 군으로부터 선택되는 서열, 또는 1개 또는 2개의 아미노산만 상이하거나 적어도 또는 약 70% 서열 동일성을 갖는 이의 변이체 서열; 또는 (g) (a)~(f) 중 임의의 2개 이상의 조합을 포함하는 PD-1 항원-결합 단백질을 제공한다. 예시적인 경우에서, PD-1 항원-결합 단백질은 (a) SEQ ID NO: 312~317; (b) SEQ ID NO: 322~327; (c) SEQ ID NO: 332~337; (d) SEQ ID NO: 342~347; (e) SEQ ID NO: 352~357; (f) SEQ ID NO: 362~367; (g) SEQ ID NO: 372~377; 및 (h) SEQ ID NO: 382~387로 구성되는 군으로부터 선택되는 6개의 CDR 아미노산 서열을 포함한다. 소정 양태에서, PD-1 항원-결합 단백질은 (a) SEQ ID NO: 318 및 319; (b) SEQ ID NO: 328 및 329; (c) SEQ ID NO: 338 및 339; (d) SEQ ID NO: 348 및 349; (e) SEQ ID NO: 358 및 359; (f) SEQ ID NO: 368 및 369; (g) SEQ ID NO: 378 및 379; 및 (h) SEQ ID NO: 388 및 389로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다. 예시적인 경우에서, PD-1 항원-결합 단백질은 SEQ ID NO: 265~267, 282, 284~311 중 임의의 하나의 아미노산 서열을 포함하는 불변 영역을 포함한다. 일부 양태에서, PD-1 항원-결합 단백질은 (a) SEQ ID NO: 320 및 321; (b) SEQ ID NO: 330 및 331; (c) SEQ ID NO: 340 및 341; (d) SEQ ID NO: 350 및 351; (e) SEQ ID NO: 360 및 361; (f) SEQ ID NO: 370 및 371; (g) SEQ ID NO: 380 및 381; 및 (h) SEQ ID NO: 390 및 391로 구성되는 군으로부터 선택되는 아미노산 서열쌍을 포함한다.

[0338] 예시적인 구현예에서, 본 개시는 상기 단락에 기재된 바와 같은 PD-1 항원-결합 단백질 및 이중성 모이어티를 포함하는 컨주게이트를 제공한다. 예시적인 구현예에서, 본 개시는 상기 단락에 기재된 바와 같은 PD-1 항원-결합 단백질 및 이중성 폴리펩타이드 또는 펩타이드를 포함하는 융합 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 제공한다. 예시적인 구현예에서, 본 개시는 상기 단락에 기재된 바와 같은 PD-1 항원-결합 단백질, 컨주게이트, 또는 융합 폴리펩타이드 또는 융합 단백질을 인코딩하는 뉴클레오타이드 서열을 포함하는 핵산을 제공한다. 예시적인 경우에서, 핵산은 SEQ ID NO: 392~471 중 임의의 하나의 서열을 포함한다. 예시적인 구현예에서 본 개시는 상술된 바와 같은 핵산을 포함하는 벡터뿐만 아니라 상술된 바와 같은 핵산 또는 벡터를 포함하는 숙주 세포를 제공한다. 또한 상기 단락에 기재된 바와 같은 PD-1 항원-결합 단백질, 또는 컨주게이트, 융합 폴리펩타이드, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포, 또는 이의 조합, 및 용기를 포함하는 키트가 제공된다. 본 개시는 예시적인 구현예에서 상기 단락에 기재된 바와 같은 PD-1 항원-결합 단백질, 또는 컨주게이트, 융합 폴리펩타이드, 융합 단백질, 핵산, 벡터, 또는 숙주 세포, 또는 이의 조합, 및 약학적으로 허용 가능한 담체, 부형제, 또는 희석제를 포함하는 약학 조성물을 제공한다. 본 개시는 추가로 PD-1 항원-결합 단백질을 제조하는 방법을 제공하며, 여기서, 예시적인 구현예에서, 방법은 PD-1 항원-결합 단백질을 발현하기 위해 본 단락에 기재된 바와 같은 숙주 세포를 배양하는 단계 및 발현된 PD-1 항원-결합 단백질을 수확하는 단계를 포함한다. 본 개시는 추가로 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하는 방법을 제공하며, 여기서, 예시적인 구현예에서, 방법은 대상체를 치료하기 위한 유효량으로 본 단락에 기재된 바와 같은 약학 조성물을 투여를 필요로 하는 대상체에 투여하는 단계를 포함한다. 예시적인 양태에서, 대상체는 고형 종양을 가지며 약학 조성물은 대상체에서 고형 종양을 치료하기 위한 유효량으로 대상체에 투여된다. 선택적으로, 고형 종양은 두부경부암, 난소암, 자궁경부암, 방광암 및 식도암, 췌장암, 위장관암, 위암, 유방암, 자궁내막암 및 결장직장암, 간세포 암종, 교모세포종, 방광암, 폐암, 예컨대, 비-소세포 폐암(NSCLC), 세기관지폐포 암종으로 구성되는 군으로부터 선택된다.

[0339] 하기 실시예는 단순히 본 개시를 예시하기 위해 제공되며 어떠한 방식으로든 그 범위를 제한하지 않는다.

[0340] 실시예

[0341] 실시예 1

[0342] 본 실시예는 PD-1 차단 항체 및 재조합 IL-21을 포함하는 조합 치료법이 대응하는 단독치료법보다 우수함을 실증한다.

[0343] 전임상 연구에서, 모노클로날 PD-1 차단 항체 및 재조합 무린 IL-21(rmIL-21)의 조합 치료 효과를 PD-1 차단 항체 또는 rmIL-21 중 어느 하나의 단독치료법 치료 효과와 비교하였다.

[0344] 1일차에, CT26/3E5 결장 암종 세포를 BALB/c 마우스 내로 임플란트하여 종양 성장을 개시하였다. 12일차에, 종양을 측정하고 마우스를 4군으로 무작위화하였다(군 당 10마리 마우스): 군 1은 300 μ g 이소형 대조군 항체(mIgG1)의 복강내(IP) 주사를 수여받았고, 군 2는 300 μ g의 차단 PD-1 항체의 IP 주사를 수여받았고, 군 3은 50 μ g rmIL-21을 수여받았고, 군 4는 차단 PD-1 항체(300 μ g) 및 rmIL-21(50 μ g)을 둘 다 수여받았다. 군 1, 2, 및 4는 3일 1회 항체를 수여받았고, 군 3 및 4는 3주 동안 1주 3회 rmIL-21을 수여받았다. 투여는 33일차에 종료하였다.

[0345] 종양 부피를 연구에 걸쳐 모니터링하였다. 도 1a~1d에 나타난 바와 같이, 종양 크기는 군 1에 있어서 최대 정도로 및 군 4에 대해 최소 정도로 증가하였다.

[0346] Kaplan Meier 로그 순위 mantel cox 분석에 의해 측정되는 생존이 본 연구의 일차 종결점이었다. 도 2 및 표 1에 나타난 바와 같이, 생존% 및 중앙값 생존은 군 4에 있어서 최대였다. 특히, 군 4에서 2마리 대상체는 종양이 없었다(표 1).

표 1

[0347]

군	중앙값 생존(일)	무종양 대상체
1	25	0
2	29	0
3	27	0
4	37.5	2

[0348] 이들 결과는 모노클로날 PD-1 차단 항체 및 재조합 mIL-21의 조합이 단독치료법으로서 단독 투여되는 어느 한 성분에 비해 더 우수한 생존 장점을 제공함을 실증한다.

[0349] 실시예 2

[0350] 본 실시예는 PD-1 억제 및 IL-21 신호전달의 조합을 제공하는 것을 목표로 하는 여러 플랫폼의 설계 및 작제를 실증한다.

[0351] 실시예 1에서 수득된 결과는 종양을 갖는 대상체의 치료를 위한 IL-21 신호전달 및 PD-1 억제의 조합 접근의 장점을 실증한다. 그러나, CD8 T 세포 반응을 강화하면서 항원 제시 및 T 세포 프라이밍을 억제하는 IL-21의 두 능력으로 인해, IL-21이 어떻게 전달되어야 하는지에 대한 주의깊은 고려가 요구되었다. 또한, IL-21R은 인간 조직에서 광범위하게 발현되며(예컨대, 항원 제시 세포(APC), NK, B, 및 T 세포에 의해), 이에 따라 표적을 벗어난 효과(예컨대, 종양 환경 밖의 IL-21 활성화) 및 상이한 조직에서 그 수용체에 결합함에 따른 IL-21의 제거를 배제하기 위한 주의깊은 고려를 필요로 한다.

[0352] 상기 고려사항을 해결하기 위해 2가지 접근을 고안하였다. 먼저, IL-21R로의 IL-21 뮤테인의 감소된 결합을 통해 약독화된 활성을 갖는 IL-21 뮤테인을 생성하였다. 이러한 IL-21 뮤테인은 신체에 걸쳐 확산되는 경우 감소된 활성을 가질 것이지만, 이러한 활성은 IL-21 뮤테인이 표적(예컨대, 암) T 세포에서 농축될 수 있는 경우 "구체될" 것으로 고려된다. 즉, IL-21 뮤테인은, 표적 세포에 존재하고 농축되는 경우, 응집물에서 치료 IL-21 활성을 나타낼 것이다. 두 번째로, IL-21 뮤테인을 관련 세포(예컨대, 암 세포)로 표적화하기 위해, IL-21 뮤테인을 표적화 암(arm), 예컨대 모노클로날 항체에 융합하였다. IL-21 뮤테인을 표적 암 세포로 전달하기 위해, 이들을 항-PD-1 mAb에 융합하였다. 항-PD-1 mAb의 사용은 PD-1/PD-L1을 통해 신호전달을 방지하는 추가 이점을 가졌다(이에 따라 체크포인트 억제제로 작용함).

[0353] 임의의 특정 이론에 구애받지 않고, IL-21 뮤테인에 융합된 항-PD-1 항체를 포함하는 융합 단백질이 파괴를 위해 표적화된 세포에 대해 보다 내구성 있는 반응을 제공할 것으로 가설을 세웠다. 예를 들어, [1] PD-1을 발현

하는 CD8+ T 세포는 융합 단백질의 항-PD-1 mAb에 의해 결합될 것이며, [2] CD8+ T 세포에 의해 발현되는 IL-21 수용체에 대한 융합 단백질의 IL-21 뮤테인의 동시 결합은 T 세포의 증가된 증식뿐만 아니라 T 세포에 의한 더 큰 IFN γ 제조 및 분비를 야기할 것이며, 이는 표적 세포에 대한 전반적인 세포독성을 개선할 것이다. IL-21에 의해 활성화되는 세포내 신호전달 경로가 말단 분화 및 연합된 효과기 기능의 손실 및 아폽토시스를 방지할 것으로 추가 가설을 세웠다. 도 3을 참고한다.

[0354] 추가 설계 고려사항에는 mAb의 결합가(예컨대, 1가 또는 2가 mAb), Fc-효과기 기능에 대한 요건, 사이토카인 융합을 위한 부위(mAb의 C 또는 N 말단), 링커의 도입, 및 예측되는 이차 개질 또는 클리핑 부위의 교정이 포함되었다.

[0355] 몇몇 융합 단백질 포맷을 고려하였고, 실험 개념의 증명을 위해 4개의 융합 작제물을 클로닝하고 발현하였다. 야생형(WT) IL-21을 (1) 임의의 링커를 갖지 않는 IL-21 동종이량체; (2) GGGGS(SEQ ID NO: 262) 링커를 갖는 IL-21 동종이량체; (3) 임의의 링커를 갖지 않지만 IgG에 전하쌍 돌연변이를 가져서 이종이량체화를 유도하는 IL-21 단량체; 및 (4) GGGGS(SEQ ID NO: 262) 링커 및 전하쌍 돌연변이를 모두 갖는 IL-21 단량체로서 2가 PD-1 mAb의 IgG의 C-말단에 융합하였다. 모든 4개의 융합 단백질 작제물에는 mAb Fc-영역에 EU 시스템에 따라 넘버링되는 하기 개질이 포함되었다: N297G, R292C, V302C(SEFL2-2 돌연변이). 사용된 전하쌍 돌연변이는 V1 돌연변이였다(즉, 하나의 중쇄에서 K409D & K392D 및 또 다른 중쇄에서 D399K & E356K). 모든 4개의 융합 단백질 작제물은 클리핑을 방지하기 위해 C-말단 라이신이 제거되도록 설계하였다.

[0356] 융합 작제물을 IL-21R-양성(IL-21R+) Hut78 T 세포주의 2개 변이체(PD-1^{+ve} 및 PD-1^{-ve})를 사용하는 세포 검정에서 IL-21 활성화에 대해 스크리닝하였다. 각각의 세포주에서, STAT3 인산화를 IL-21 활성화의 대리 척도로서 측정하였다. 두 Hut78 세포 변이체를 모두 (i) 재조합 인간 IL-21(rhIL-21) 단독, (ii) 항-PD-1 mAb 단독, (iii) 링커를 갖고 IL-21 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb, (iv) 링커를 갖지 않고 IL-21 동종이량체에 융합된 항-PD-1 mAb, (v) 링커를 갖고 IL-21 단량체에 융합된 항-PD-1 mAb 또는 (vi) 링커를 갖지 않고 IL-21 단량체에 융합된 항-PD-1 mAb에 노출시켰다. STAT3 인산화 검정 결과 및 STAT 신호전달에 대한 각 분자의 EC50을 각각 도 5a 및 5b 및 표 2에 나타낸다.

표 2

분자	PD-1 ^{-ve}	PD-1 ^{+ve}
	EC50(pM)	EC50(pM)
rhIL-21	153	204
항-PD-1 mAb	-	-
항-PD-1 mAb + IL-21 동종이량체의 융합물, 링커 없음	1184	97
항-PD-1 mAb + IL-21 동종이량체의 융합물, 링커 포함	1822	60
항-PD-1 mAb + IL-21 단량체의 융합물, 링커 없음	523	70
항-PD-1 mAb + IL-21 단량체의 융합물, 링커 포함	392	58

[0358] 도 5a 및 표 2(중간 열)에 나타난 바와 같이, IL-21 동종이량체와 함께 항-PD-1 mAb를 포함하는 융합 단백질은 PD-1^{-ve} 세포에서 rhIL-21 대비 10배 더 적은 역가를 나타내었다. rhIL-21도 IL-21 단량체를 포함하는 융합 단백질에 비해 더 강력하였다. 하나의 IL-21 모이어티만을 가짐에도 불구하고, 단량체 융합 단백질은 2개의 IL-21 모이어티를 갖는 동종이량체 대비 더 큰 역가를 나타내었다. 이들 결과는 단량체가 PD-1^{-ve} 세포에서 더 높은 IL-21 활성을 나타냄을 제시하고/제시하거나 동종이량체 융합 단백질 포맷이 IL-21 활성화의 부분적 약화를 부여할 수 있음을 제시한다(예컨대, 가능하게는 IL-21 모이어티 간 입체 상호작용을 통해).

[0359] 본 연구는 또한 IL-21 부분 및 IgG C-말단 간 링커의 평가를 허용하였다. 표 2(중간 열) 및 도 5a 및 5b(실선 = 링커 없음; 점선 = 링커)에 나타난 바와 같이, 링커의 존재는 IL-21 활성화에 영향을 미치는 것으로 보이지 않는다. 결과적으로, 모든 향후 작제물을 링커 없이 제조하여 융합 단백질에서 비-원상태 서열의 양을 감소시켰다.

[0360] PD-1^{-ve} 세포 및 PD-1^{+ve} 세포에서 STAT3 인산화 검정의 결과를 비교함으로써 IL-21 활성화에 대한 PD-1 발현의 효

과를 평가하였다. 도 5b에 나타난 바와 같이, PD-1⁺ 세포에서 각각의 IL-21 동종이량체 및 단량체 융합 단백질의 IL-21 활성은 본질적으로 동일하였다.

[0361] 종합하면, 이들 결과는 IL-21 신호전달이 표적 세포에서 PD-1 발현의 부재 하에 항-PD-1 mAb에 IL-21을 융합시킴으로써 약화될 수 있음을 실증한다. 또한, 항-PD-1 mAb에 융합된 IL-21의 IL-21 신호전달은 PD-1을 발현하는 세포에서 구제된다.

[0362] 실시예 3

[0363] 본 실시예는 여러 IL-21 뮤테인의 설계, 작제, 및 특성규명을 실증한다.

[0364] 융합 단백질의 약동학/약력학(PK/PD) 프로필을 이해하기 위해, WT IL-21의 동종이량체에 융합된 IgG를 포함하는 융합 단백질을 게잡이원숭이에서 생체내 평가하였다.

[0365] 항-PD-1 mAb에 융합된 WT IL-21을 포함하는 동종이량체 융합 단백질을 저용량(250 μ g/kg) 또는 고용량(1000 μ g/kg)으로 6마리 동물에 정맥내 투여하였다. IgG 항체 도메인(150 μ g/kg)을 대조군으로 이용하였다. 혈청 농도를 경시적으로 측정하였고, C_{max}, AUC_{last}, 반감기(t_{1/2}), V_{ss}, 및 CL를 결정하였다. 결과를 도 6 및 표 3에 나타낸다.

표 3

동물 번호	용량(μ g/kg)	C _{max} (μ g/ml)	AUC _{last} (hr* μ g/ml)	반감기(t _{1/2}) (hr)	V _{ss} (ml/kg)	CL (ml/h/kg)
979	250	78.5	331	9.99	7400	635
980	250	72.4	463	10.6	7136	521
981	250	101	429	19.6	8904	366
평균 저용량	250	84.0 $\pm$ 15.1	408 $\pm$ 69	13.4 $\pm$ 5.4	7813 $\pm$ 954	507 $\pm$ 135
982	1000	401	3500	43	6943	281
983	1000	414	2746	21.2	6953	361
984	1000	486	4345	25.0	4996	226
평균 고용량	1000	434 $\pm$ 45.8	3530 $\pm$ 800	29.7 $\pm$ 11.6	6297 $\pm$ 1127	289 $\pm$ 67.9

[0367] IgG 대조군(데이터는 나타나지 않음) 대비, 항-PD-1 mAb 및 WT IL-21을 포함하는 동종이량체 융합 단백질은 증가된 제거 및 더 낮은 노출을 나타내었다. 따라서, 융합 단백질의 노출을 증강시키고 표적을 벗어난 IL-21 효과를 최소화하기 위해(즉, PD-1 수용체를 발현하지 않는 면역 세포에서 IL-21 신호전달을 최소화하기 위해), IL-21R을 통한 신호전달을 약화시키는 IL-21의 돌연변이가 필요할 것으로 결정하였다. 따라서, 돌연변이된 IL-21을 포함하는 융합 단백질이 PD-1을 발현하지 않는 세포 상에서 IL-21R에 덜 강력하게 결합하도록 설계하였다. 융합 단백질은 먼저 고친화도로(항-PD-1 항체 결합에 결합함으로써) PD-1 표적에 결합한 후 IL-21 뮤테인 및 IL-21R(알파쇄) 간 더 낮은 친화도의 제2 상호작용을 유도할 것으로 가설을 세웠다. PD-1 수용체의 부재 하에, 융합 단백질은 IL-21R 발현과 무관하게, PD-1 수용체를 발현하지 않는 세포에 결합하지 않을 것으로 가설을 세웠다.

[0368] 구조 가이드 조작을 사용해서 각각 WT IL-21 아미노산 서열 대비 단일 아미노산 치환을 갖는 141개의 IL-21 뮤테인 패널을 생성하였다. 각각의 뮤테인은 IL-21R의 알파 서브유닛(101개 뮤테인) 또는 IL-21R의 감마 서브유닛(40개 뮤테인)에 대해 감소된 친화도를 갖도록 설계하였다. 패널의 각 뮤테인을 PD-1 mAb과의 융합 단백질(PD-1 $\times$ IL-21 뮤테인)로 발현하였고, 이후 FortéBio Octet[®] 시스템(Pall FortéBio Fremont, CA)을 사용하여 IL-21R에 결합하는 그 능력에 대해 평가하고 IL-21 활성에 대한 대리물로 STAT3 인산화를 사용해서 IL-21R+ T 세포주(Hut78)를 사용하여 활성에 대해 스크리닝하였다. 표적을 벗어난 활성에 대한 가능성이 최소인 뮤테인을 선택하기 위해, PD-1^{-ve} 세포 상의 3.7 nM에서의 rhIL-21 대비 IL-21 신호전달에서 20배 초과 약화로 선택 기준을 설정하였다.

[0369] 141개 뮤테인의 전체 목록을 표 4에 나타낸다.

표 4

[0370]

돌연변이체	IL-21 AA 치환	SEQ ID NO:	IL-21 α쇄 또는 γ쇄 유전형	IL-21R-Fc Kd(nM)	친화도 감소 배율
1	R5D	74	α	NB	
2	R5E	75	α	NB	
3	R5G	76	α	NB	
4	R5H	77	α	WB	
5	R5I	78	α	WB	
6	R5K	79	α	WB	
7	R5L	80	α	WB	
8	R5M	81	α	WB	
9	R5N	82	α	NB	
11	R5S	84	α	WB	
12	R5T	85	α	WB	
13	R5V	86	α	WB	
14	R5Y	87	α	WB	
15	I8A	88	α	WB	
16	I8D	89	α	WB	
17	I8E	90	α	NB	
18	I8G	91	α	WB	
19	I8N	92	α	WB	
22	R9D	95	α	>100	
23	R9E	96	α	NB	
29	R9M	102	α	WB	
30	R9N	103	α	WB	
31	R9Q	104	α	WB	
32	R9S	105	α	WB	
33	R9T	106	α	WB	
34	R9V	107	α	WB	
24	R9G	97	α	약 40	
74	K75D	156	α	19.86	
79	R76E	161	α	18.47	738.8
86	R76N	168	α	15.31	612.4
78	R76D	160	α	약 12	
77	R76A	159	α	약 11	440
43	L13D	112	α	11	440
59	S70P	138	α	약 10	
62	K72P	143	α	8.958	
53	I66P	132	α	7.11	
21	R9A	94	α	6.836	
20	I8S	93	α	약 4	160
52	I66G	131	α	4.552	
95	K77P	177	α	2.056	
26	R9I	99	α	2.2	
42	Q12V	249	α	<2.2	88
70	K73P	152	α	약 2	80
80	R76G	162	α	약 2	80
81	R76H	163	α	약 2	80
56	V69P	135	α	1.989	
10	R5Q	83	α	2.1	
27	R9K	100	α	2	
91	R76V	173	α	1.765	
47	Y23D	48	α	1.7	68
28	R9L	101	α	1.6	
96	P78D	61	α	1.228	
73	K73V	155	α	1.071	

89	R76S	171	α	1.05	42
76	K75P	158	α	약 1	40
57	S70E	136	α	0.9481	
50	R65P	129	α	0.9	
88	R76Q	170	α	0.7702	
51	I66D	130	α	0.6773	
94	K77G	176	α	0.658	
85	R76M	167	α	약 0.6	24
35	R9Y	108	α	0.63	
58	S70G	137	α	0.5181	
c6	D15A	117	γ	0.4389	
64	K73D	146	α	0.4354	
c1	R11D	109	γ	0.4113	
87	R76P	169	α	약 0.4	16
37	Q12D	249	α	0.42	
39	Q12N	251	α	0.38	
82	R76I	164	α	0.3159	12.636
97	P79D	62	α	0.3152	
99	S80P	179	α	0.3089	
40	Q12S	252	α	0.32	
92	R76Y	174	α	0.2651	
98	S80G	178	α	0.265	
66	K73G	148	α	0.2528	
61	K72G	142	α	0.2502	
c7	D15E	118		0.2492	
41	Q12T	253	α	<0.26	
100	R5A	73	α	0.2375	
101	S70Y	139	α	0.2366	
60	K72D	141	α	0.235	
c3	I14A	114	γ	0.2153	
c8	D15I	119	γ	0.2151	
55	V69G	134	α	0.2148	
36	Q12A	111	α	0.23	
c4	I14D	115	γ	0.2022	
83	R76K	165	α	약 0.2	8
84	R76L	166	α	약 0.2	8
67	K73H	149	α	0.1901	
72	K73S	154	α	0.1667	
c5	I14S	116	γ	0.1658	
c9	D15M	120	γ	0.1633	
75	K75G	157	α	0.1627	
46	Q19D	47	α	0.17	
c2	R11S	110	γ	0.1346	
49	R65G	128	α	0.13	
90	R76T	172	α	0.105	
44	I16D	125	α	0.094	
항-PD-1 Ab*	--			약 0.07~0.092	
48	R65D	127	α	0.088	
25	R9H	98	α	0.084	
69	K73N	151	α	0.07368	
65	K73E	147	α	0.07262	
45	I16E	126	α	0.076	
71	K73Q	153	α	0.06919	
63	K73A	145	α	0.0525	
68	K73I	150	α	0.1724	
54	V69D	133	α	0.03952	
38	Q12E	250	α	0.031	

huIL-21**	--			0.025-0.027	
PD-1 Ab***	--			NB	

NB = 검출 가능한 결합 없음WB = 약한 결합(신뢰할 수 있는 정량 한계 미만)

IL-21 AA 치환은 SEQ ID NO: 1의 아미노산 위치 넘버링에 따름.

* 인간 IL-21에 융합된 항-PD-1 mAb(돌연변이 없음)

** 융합물에 존재하지 않음; 인간 IL-21로만 존재함

*** 융합물에 존재하지 않음; PD-1 Ab로만 존재함

IL-21 뮤테인을 사용하는 STAT3 인산화 검정의 예시적 결과를 도 7(IL-21R α에 대해 감소된 친화도를 갖는 뮤테인) 및 도 8(IL-21R γ에 대해 감소된 친화도를 갖는 뮤테인)에 나타낸다. 이들 도면에 나타난 바와 같이, 몇몇 뮤테인은 PD-1-ve 세포에서 IL-21 활성의 20배 초과 약화를 실증하였으나 PD-1+ve 세포에서는 활성을 유지하였다. 도 9a~9b에 나타난 바와 같이, 돌연변이체 51(R65P)(파란색 원)은 PD^{-ve} 세포에서 IL-21 활성의 20배 초과 감소를 실증하였으나 PD-1을 발현하는 세포에서 rhIL-21에 의해 달성되는 것과 유사한 IL-21 활성의 수준을 나타낸 돌연변이체였다. PD-1 저/음성 세포 상에서 STAT3 신호의 20배 초과 약화에 대해 선택된 예시적인 뮤테인 목록을 표 5에 제공한다.

표 5

돌연 변이 체 번 호	AA 치환	SEQ ID NO:	IL-21R에 대 한 친화도 (K _d (nM))	친화도 감소 배 율 ¹	N1		N2	
					PD-1 ^{-ve} 감 소 배율 (rhIL-21)	PD-1 ^{+ve} 감소 배율 (rhIL-21)	PD-1 ^{-ve} 감소 배율 (rhIL-21)	PD-1 ^{+ve} 감소 배 율 (rhIL-2 1)
20	I8S	93	약 4	160	38.1	4.4	58.8	5.7
42	Q12V	249	<2.2	88	80	2.4	44	6.9
43	L13D	112	11	440	83.8	2.3	25.7	2.6
47	Y23D	48	1.7	68	35.6	1.4	13.7	1.4
70	K73P	152	약 2	80	46.4	1.8	21	1.7
76	K75P	158	약 1	40	25.1	1.7	36	1.6
77	R76A	159	약 11	440	29.9	2.6	20	3
79	R76E	161	18.47	738.8	40.2	2.6	23.2	2.5
80	R76G	162	약 2	80	31.4	1.5	17	1.6
81	R76H	163	약 2	80	23.4	1.5	38.6	1.8
82	R76I	164	0.3159	12.636	25.1	1.5	28.2	1.6
83	R76K	165	약 0.2	8	19.3	1.7	27.4	1.4
84	R76L	166	약 0.2	8	24.4	1.6	29.1	1.5
85	R76M	167	약 0.6	24	21.8	1.4	28.2	1.4
86	R76N	168	15.31	612.4	30.1	3	21.1	4.2
87	R76P	169	약 0.4	16	26.5	1.7	34.4	1.6
89	R76S	171	1.05	42	32.7	1.3	28.9	1.1
C10	D15N	121	11	87.3	16.9	4.1	39.7	4.7
C12	D15S	123	6.6	52.4	16.4	3.2	36.4	3.5
C14	D15V	124	5.471	43.4	20.1	4.7	35	5.7
C18	S113K	67	8.098	64.3	20.8	3.2	42	3.9
C21	Q116E	182	7.949	63.1	26.9	5.4	52.1	6.5

¹ rhIL-21 대비

[0379]

실시예 4

[0380]

본 실시예는 융합 단백질 작제에서 사용하기 위한 후보 IL-21 뮤테인의 선택 및 이의 생체내 평가를 실증한다.

[0381]

상위 22개 수행 IL-21 뮤테인을 추가 평가를 위해 스케일 업하였다. 이 추가 평가에 기반하여(본원에서 논의된 바와 같은 Hut78 pSTAT3 검정에서), 4개 집합이 약화 범위(Hut78 pSTAT3 검정에서 rhIL-21 대비 역가 이동)를 나타내도록 4개의 후보 융합 단백질을 선택하였다. 돌연변이체 C10(D15N)은 저 약화 뮤테인을 나타내었고, 돌연변이체 77(R76A)은 중간 약화 뮤테인을 나타내었고, 돌연변이체 79 및 78(각각 R76E 및 R76D)은 고 약화 뮤테인을 나타내었다. 4개 중, 3개를 게잡이원숭이에서 생체내 연구를 위해 스케일 업하여 뮤테인 융합 단백질 작제물의 약동학 특성을 평가하였다. 돌연변이체 79(R76E), 돌연변이체 77(R76A), 또는 돌연변이체 C10(D15N)의 단위 용량(10 mg/kg)을 나이브 게잡이원숭이에 정맥내 투여하고(볼루스) 10일의 기간에 걸쳐 혈청 농도를 수집하였다. 비교를 위해, 항-PD-1 mAb 및 항-PD-1 mAb 및 WT IL-21을 포함하는 융합 단백질을 정맥내 볼루스 투여에 의해 게잡이원숭이에 투여하였다(개별적으로). 연구를 2개의 대조군: 항-PD-1 mAb 단독 및 항-PD-1 mAb 및 WT IL-21을 포함하는 융합 단백질 작제물과 함께 수행하였다. 도 10에 나타난 바와 같이, 각각의 항-PD-1 mAb-IL-21 뮤테인 융합 단백질은 모체 항-PD-1 mAb(검은색 삼각형) 대비 변경된 약동학 프로필을 나타내었다. 표 6은 비구획 분석에 의해 피팅된 약동학 특성을 제공한다.

표 6

[0382]

구축물	용량 (mg/kg)	C _{15분} (μg/mL)	AUC _{last} (hr*μg/mL)	Vss (mL/kg)	CL (mL/hr/kg)	반감기 (hr)
항-PD-1 mAb:IL- 21(R76E) ^{a,b}	10	53 ± 7	309 ± 50	210 ± 30	33 ± 5	26 ± 13
항-PD-1 mAb:IL- 21(R76A) ^{a,b}	10	4.7 ± 1.4	28.2 ± 9.3	2900 ± 700	380 ± 110	21 ± 14
항-PD-1 mAb:IL- 21(D15N) ^{a,b}	10	2.4 ± 1	8.0 ± 2.8	10000 4000	1400 ± 600	15 ± 9
항-PD-1 mAb ^{a,c}	8.25	200 ± 9	23600 ± 1500	56 ± 5	0.20 ± 0.01	200 ± 18
항-PD-1 mAb:IL-21 ^{c,d}	1.0	0.27 ± 0.02	0.32 ± .02	5600 ± 800	2900 ± 200	2.8 ± 0.2

[0383]

^a 비인간 영장류 연구^b 인간 Fc 검출을 이용한 인간 IL21 포획

[0384]

^c 인간 Fc 검출을 이용한 인간 Fc 포획

[0385]

^d 비인간 영장류 연구

[0386]

실시예 5

[0387]

본 실시예는 IL-21 이중 돌연변이체 패널의 생성 및 IL-21 이중 돌연변이체 동종이량체를 포함하는 융합 단백질의 발현 및 특성규명을 실증한다(달리 특정되지 않는 한).

[0388]

(돌연변이체 번호 77(R76A) 및 돌연변이체 번호 79(R76E)를 포함하여 단일 아미노산 치환을 갖는 3개의 뮤테인을 세포 활성 데이터(예컨대, PD-1^{-ve} Hut78 T 세포 상에서 활성의 최고 약화) 및 제조 가능성에 기반하여 추가 조작을 위해 선택하였다. 구조 가이드 조작을 이용하여 IL-21 단일 돌연변이체 서열 내 추가 돌연변이를 생성하여(즉, 이중 돌연변이체를 생성하여) IL-21R의 알파쇄(IL-21R α)에 대한 사이토카인 결합을 추가 약화시켰다. 이중 돌연변이체 서열을 항-PD-1 mAb의 서열에 융합시키고, 융합 단백질을 발현하고 세포 검정에서 평가하였다. 제조되고 평가된 이중 돌연변이체 융합 단백질의 목록을 표 7에 제공한다.

표 7

[0389]

이중 유전자 번호	아미노산 치환	SEQ ID NO:
1	D15N, I71L	214
2	D15N, K72A	215
3	D15N, K73A	216
4	D15N, S70T	213
5	I71L, K73Q	217
6	I71L, R76A	227
7	I71L, R76D	228
8	I71L, R76E	229
9	K72A, K73Q	218
10	K72A, R76A	230
11	K72A, R76D	231
12	K72A, R76E	232
13	K73A, R76A	233
14	K73A, R76D	234
15	K73A, R76E	235
17	S70T, K73Q	255
18	S70T, R76A	246
19	S70T, R76D	247
20	S70T, R76E	248
21	R9E, R76E	245
22	R9A, R76E	243
23	R5E, R76E	239
24	R5A, R76E	237
25	R5Q, R76E	241
26	R9E, R76A	244
27	R9A, R76A	242
28	R5E, R76A	238
29	R5A, R76A	236
30	R5Q, R76A	240

[0390]

고 약화 특성을 갖는 이중 돌연변이체 융합 단백질이 요망되었으므로, rhIL-21의 역가 대비 IL-21R-양성, PD-1-음성(PD-1^{-ve}) Hut78 T 세포 상에서 1000 nM 초과 역가(EC₅₀)를 선택 기준으로 설정하였다. 또한, 단일 아미노산 치환을 함유하는 유전자에서와 마찬가지로, 이중 돌연변이체 융합 단백질을 IL-21R 결합에 대해 특성규명하였다 (ForteBio Octet). 마지막으로, 이중 돌연변이체 융합 단백질을 Jurkat PD-1 리포터 유전자 검정을 사용하여 PD-1 활성화에 대해 특성규명하였다. 이들 검정의 결과를 표 8에 나타낸다.

표 8

[0391]

평가된 융합 단백질	Hut78 PD-1 ⁺ T 세포에서의 pSTAT3 EC50(nM) (n1)	Hut78 PD-1 ⁺ T 세포에서의 pSTAT3 EC50(nM) (n2)	Hut78 PD-1 ⁻ T 세포에서의 pSTAT3 EC50(nM) (n1)	Hut78 PD-1 ⁻ T 세포에서의 pSTAT3 EC50(nM) (n2)	K _d (nM) Hu IL-21R	K _d (nM) Cyno IL-21R	K _d (nM) Hu PD-1	K _d (nM) Cyno PD-1
rhIL-21	0.085	0.053	0.056	0.050	0.028-0.037	0.019-0.051	-	-
R76A	0.341	0.147	100.277	35.477	>10(2상)	>10(2상)	7.5	6.4
R76E	0.744	0.376	194.523	122.87	>10(2상)	>10(2상)	7.2	6.0
R76E 단량체	0.197	0.136	23.516	26.965	>10(2상)	>10(2상)	5.8	7.3
R5E:R76A	1.979	1.487	>1000	>1000	>300	>300	7.0	5.9
R5Q:R76E	2.211	1.663	>1000	>1000	>300	>300	6.3	6.3
R9E:R76A	16.6	-	>1000	>1000	>300	>300	8.9	5.9
항-PD-1 mAb	-	-	-	-	-	-	13.4	6.3

평가된 융합 단백질	hPD1 리포터 N1 (nM)	hPD1 리포터 N2 (nM)
R76A	1.44	2.17
R76E	0.85	1.68
R76E 단량체	0.685	0.637
R5Q:R76E	0.954	0.942
항-PD-1 mAb	1.39	1.77

[0392] Hu = 인간; Cyno = 개잡이원숭이 pSTAT3 EC50(2.5배 변화)

[0393] Octet: 고정화된 1가 인간 및 Cyno IL-21R-his으로의 결합

[0394] 표 8에 나타난 바와 같이, 이중 돌연변이체 융합 단백질은 저수준의 PD-1을 발현하는 T 세포 상에서 매우 낮은 IL-21 활성을 나타내었으나(예컨대, PD-1의 검출 가능한 수준 미만) PD-1-발현 세포 상에서는 유의미한 IL-21 활성을 보유했다. 이중 돌연변이체 융합 단백질은 IL-21R에 약한 결합을 나타내었으나(Kd > 300 nM), PD-1에 결합하는 능력을 보유하고 PD-1 신호전달을 차단하였다.

[0395] 실시예 6

[0396] 본 실시예는 항-PD-1 mAb 및 IL-21 이중 돌연변이체 동종이량체 또는 IL-21 단일 돌연변이체 동종이량체를 포함하는 융합 단백질을 비교하는 시험관내 일차 세포 검정을 실증한다.

[0397] 항-PD-1 mAb 및 R5Q 및 R76E 아미노산 치환을 갖는 IL-21을 포함하는 융합 단백질을 시험관내 일차 세포 검정(혼합 림프구 반응(MLR))에서 평가하였다. MLR은 IL-21R을 발현하지만 PD-1을 발현하지 않는 수지상 세포(DC), PD-1을 발현하는 T 세포, 및 PD-1을 발현하지 않는 T 세포를 포함하는 IL-21R⁺ 세포의 혼합 집단으로 이루어졌다. MLR을 (i) R5Q 및 R76E 아미노산 치환을 포함하는 융합 단백질, (ii) R76E 아미노산 치환만을 포함하는 융합 단백질, (iii) 재조합 인간 IL-21(rHu IL-21), (iv) 항-PD-1 mAb, (v) rHu IL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합, 또는 (vi) 대조군 IgG에 노출시켰다.

[0398] 도 11에 나타난 바와 같이, rhIL-21은 DC 기능을 억제하였고, 공동-투여되는 경우 PD-1 반응에 비해 우세하다. 약화된 활성을 갖는 IL-21 이중 유테인을 포함하는 융합 단백질은 표적을 벗어난 활성 감소를 나타내었다. 또한, 각각의 rhIL-21 및 R76E 아미노산 치환만을 포함하는 융합 단백질은 DC 상에서 상당한 표적을 벗어난 활성을 나타내었고 사이토카인 제조를 억제하였다. 대조적으로, PD-1 mAb 및 R5Q 및 R76E 아미노산 치환을 포함하는 융합 단백질은 표적 PD-1⁺ T 세포로만(PD-1^{-ve} 수지상 세포로는 아님) IL-21 신호를 전달하였고 사이토카인 제조를 강화하는 능력(PD-1 암을 통해)을 보유했다. 따라서, 이들 결과는 IL-21 이중 돌연변이체를 포함하는 융합 단백질이 감소된 면역-억제 및 DC 프라이밍에 대해 유해한 영향을 가지며 새로운 T 세포 클론의 모집 및 보다 내구성있는 항종양 면역 반응을 허용할 수 있음을 제시한다.

[0399] 실시예 7

[0400] 본 실시예는 일차 세포독성 T 림프구(CTL) 상에서 IL-21 이중 유테인(동종이량체) 및 항-PD-1 mAb를 포함하는 상이한 융합 단백질의 활성을 실증한다. 일차 CTL(인간 공여체로부터의 CMV-반응성 CTL 세포주)에서의 내인성 STAT3 인산화를 FACs에 의해 측정하였고 IL-21 신호전달의 척도로 사용하였다. 48시간 동안 CTL을 휴지시킨 후(PD-1의 발현을 감소시키기 위해), 세포를(10분 동안) (i) IL-21 R5E/R76A 이중 유테인을 포함하는 융합 단백질(왼쪽 그래프에서 빨간색 선), (ii) IL-21 R5Q/R76E 이중 유테인을 포함하는 융합 단백질(중간 그래프에서 빨간색 선), (iii) IL-21 R9E/R76A 이중 유테인을 포함하는 융합 단백질(오른쪽 그래프에서 빨간색 선), (iv) IgG1 대조군(각각의 그래프에서 회색 선), (v) rhIL-21(각각의 그래프에서 파란색 선), (vi) 항-PD-1 mAb(각각의 그래프에서 녹색 실선), (vii) rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합(각각의 그래프에서 녹색 점선), 또는 (viii) IL-21 R76E 단일 유테인을 포함하는 융합 단백질(각각의 그래프에서 보라색 선)에 노출시켰다. FACs 결과를 도 12a~12c에 나타낸다. IL-21 이중 유테인을 포함하는 각각의 융합 단백질의 IL-21 활성을 (iv) IgG1 대조군, (v) rhIL-21, (vi) 항-PD-1 mAb, (vii) rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합, 및 (viii) IL-21 R76E 단일 유테인을 포함하는 융합 단백질로 달성된 활성에 대해 도시한다. 상기 일차 세포 검정은 이중 돌연변이체 융합물이 휴지 CTL(저수준의 PD-1을 발현함)에서 IL-21-유도 STAT3 신호전달을 약하게 자극함을 실증한다. IL-21 활성은 이중 유테인 융합물로 가장 크게 약화되며(항-PD-1 mAb 및 IgG1 대조군으로 나타난 것과 유사함), 단일 돌연변이체 융

합물은 중등도 IL-21 활성 약화를 나타내고, rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합은 rhIL-21과 유사한 활성을 갖는다.

[0401] 만성 자극 시 CTL-매개 세포 세포독성 기능에 대한 항-PD-1 mAb 및 IL-21 이중 뮤테인 동종이량체를 포함하는 융합 단백질의 효과를 또한 탐색하였다. CTL을 CD3/CD28로 활성화하였고 (i) IL-21 R5E/R76A 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질, (ii) IL-21 R5Q/R76E 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질, (iii) IL-21 R9E/R76A 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질, (iv) IgG4 대조군, (v) rhIL-21, (vi) 항-PD-1 mAb, 또는 (vii) rhIL-21 및 항-PD-1 mAb의 조합에 노출시켰다. 7일 자극 후, 세포를 CMV 펩타이드로 펄스 처리된 흑색종 암 세포주와 함께 배양하고 세포독성을 측정하였다. 상기 검정 결과를 도 13a~13c에 나타낸다.

[0402] 도 13a~13c에 나타난 바와 같이, 융합 단백질은 항-PD-1 mAb 단독치료법 대비 더 우수한 방식으로 CTL 기능을 지속할 수 있다. IL-21 뮤테인 융합 단백질은 만성 자극 시 CTL 매개 세포 세포독성 기능을 지속할 수 있다. 이들 결과는 IL-21이 암에서 관찰되는 것과 마찬가지로 만성 활성화 조건 하에 CTL 기능을 지속할 수 있다는 아이디어를 뒷받침한다. PD-1+ 항원 특이적 T 세포에 대한 IL-21의 전달은 치료 유효성을 유도하는 T 세포 집단의 기능을 선택적으로 지속할 수 있다.

[0403] 실시예 8

[0404] 본 실시예는 이중 뮤테인 작제물로의 생체내 약동학을 실증한다.

[0405] 항-PD-1 mAb 및 IL-21 이중 뮤테인 또는 IL-21 단일 뮤테인을 포함하는 융합 단백질을 나이브 게잡이원숭이에 정맥내 볼루스 투여에 의해 투여하여 약물 노출을 특성구명하였다. 표 9는 동물에 투여된 각각의 작제물의 용량을 나타낸다. 노출이 어떻게 추가 개선될 수 있는지를 더 잘 이해하기 위해 단일 뮤테인 변이체(IL-21 R76E)를 동종이량체 및 단량체로 생체내 평가하였다.

[0406] 나이브 게잡이원숭이에 대한 정맥내 볼루스 투여 후 PD-1 mAb 및 PD-1:IL-21 융합물에 대한 혈청 농도-시간 프로필을 도 14에 나타내며, 약물 노출은 표 9에 기재된 투여 후 첫 번째 주에 관찰하였다.

표 9

동물 번호:	작제물:	용량 (mg/kg)	AUC ₀₋₁₆₈ /용량 (hr*kg* μ g/ml/mg)
	PD-1 mAb ^{a,b}	8.25	2260 $\pm$ 150
	PD-1:IL-21(R76A) 동종이량체 ^{a,c}	10	2.82 $\pm$ 0.93
803 & 804	PD-1:IL-21(R5E/R76A) 동종이량체 ^{d,e}	5	39.1 $\pm$ 14.0
801 & 802	PD-1:IL-21(R76E) 동종이량체 ^{d,e}	5	38.0 $\pm$ 19.6
807 & 808	PD-1:IL-21(R76E) 1가 ^{d,e}	5	195 $\pm$ 4.8
805 & 806	PD-1:IL-21(R5Q/R76E) 동종이량체 ^{c,d}	5	114 $\pm$ 14

[0408] ^a 비인간 영장류 연구 ^b 인간 Fc 검출을 이용한 인간 Fc 포획

[0409] ^c 인간 Fc 검출을 이용한 인간 IL-21 포획

[0410] ^d 비인간 영장류 연구

[0411] ^e 인간 IL21 검출을 이용한 PD-1 포획

[0412] 표 9에 나타난 바와 같이, 단량체 R76E 융합 단백질은 동종이량체 R76E 융합 단백질 대비 정맥내 투여 시 더 우수한 노출을 나타내었다. IL-21 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질(R5Q/R76E 및 R5E/R76A)로 모체 단일 뮤테인 동종이량체 융합 단백질 작제물(각각 R76E 및 R76A)에 비해 더 큰 노출을 관찰하였다(도 14; 표 9).

[0413] 약력학(PD) 파라미터를 또한 게잡이원숭이에서 생체내 평가하였다. PD-1에 대한 비-경쟁 항체를 사용하여 PD-1 발현을 결정하였고, -5일, 7일, 및 21일차에 상기 PD-1 샘플수집을 수행하였다. 동물에 제1 용량의 (i) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 단일 뮤테인의 동종이량체를 포함하는 융합 단백질, (ii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R76E 단일

뮤테인의 단량체를 포함하는 융합 단백질, 또는 (iii) 항-PD-1 mAb 및 IL-21 R5Q/R76E 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질을 1일차에, 그리고 제2 용량을 8일차에 제공하였다. 도 15a를 참고한다.

[0414] 도 15b~15d는 7일차에 측정되는 PD-1-양성/CD4-양성 세포에서의 변화 배율(-5일차 대비)(도 15b), 7일차에 측정되는 PD-1-양성/CD8-양성 세포에서의 변화 배율(-5일차 대비)(도 15c), 및 21일차에 측정되는 PD-1-양성/CD8-양성 세포에서의 변화 배율(-5일차 대비)(도 15d)를 나타낸다.

[0415] 도 15b~15d에 나타난 바와 같이, 항-PD-1 mAb 및 IL-21 이중 돌연변이체를 포함하는 단회 용량의 융합 단백질로도 말초 PD-1+/CD8+ T 세포가 증식한다. 본 연구는 이중 돌연변이체 융합 단백질이 단일 뮤테인 모체 변이체보다 우수한 방식으로 PD-1+ CD8 T 세포를 유의미하게 증식시킬 수 있음을 실증하였다.

[0416] PD 바이오마커를 또한 차이에 대해 검사하였고, 데이터는 단량체 작제물이 단회 용량 투여 시 더 낮은 표적 커버율 및 PD 반응을 갖지만 다회 용량 투여 시 PD 및 표적 커버율의 동등한 변화를 가짐을 제시한다. 이들 데이터는 융합 단백질의 PK 특성이 단량체 포맷으로 추가 개선될 수 있음을 제시한다.

[0417] 도 16에 나타난 바와 같이, CD8+ 세포에 대한 수용체 점유도(RO)는 일반적으로 이중 돌연변이체에 대한 PD-1+ CD8 T 세포 증식과 연관되었다(동물 803, 805, 806). 단일 돌연변이체 동종이량체 작제물(동물 801, 802)은 가능하게는 이의 상대적으로 불량한 약동학 프로필에 기인하여, PD-1+ CD8 T 세포를 증식시키는 데 실패하였다. 특히, 보다 요망되는 약동학 특성을 갖는 이중 뮤테인 작제물은 PD-1+ CD8 T 세포를 증식시켰고 PD 반응은 표적 커버율과 연관되었다. 데이터는 이중 돌연변이체 융합 단백질이 보호성 항-종양 면역에 관여되는 것으로 알려진 관련 T 세포 집단을 증식시킬 수 있음을 제시한다.

[0418] 도 17은 반복 투여 시 CD8+ T 세포에서의 PD-1 표적 커버율이 항-PD-1 mAb에 대해 관찰되는 것과 유사함을 나타낸다(항-PD-1 mAb 데이터는 나타내지 않음). 종합하면, 이중 돌연변이체에 관해, 도 16 및 17은 표적 집단(PD-1+ CD8 T 세포)의 조절이 충분한 표적 커버율을 필요로 하며 개선된 표적 커버율이 개선된 약력학 반응과 연관된다는 아이디어를 뒷받침한다.

[0419] 실시예 9

[0420] 본 실시예는 다양한 동종이량체 IL-21 이중 뮤테인에 융합된 상이한 항-PD-1 mAb를 포함하는 융합 단백질 패널의 생성을 실증한다.

[0421] 항-PD-1 mAb 패널을 생성하고 실시예 12에 기재된 바와 같이 평가하였고, 선도 mAb를 소정 IL-21 이중 뮤테인에 융합하였다. 동종이량체 IL-21 이중 뮤테인 및 항-PD-1 mAb를 포함하는 12개의 융합 단백질을 STAT3 인산화 검정을 사용하여 PD-1^{-ve} 및 PD-1^{+ve} Hut78 T-세포 둘 다에서 IL-21 활성화에 대해, ForteBio Octet 검정을 사용하여 IL-21R 결합 및 PD-1 결합에 대해, PD-1 Jurkat 리포터 검정을 사용하여 PD-1 활성화에 대해, 그리고 MLR(혼합 림프구 반응) 검정을 사용하여 시험관내 활성화에 대해 평가하였다. 이들 실험을 본질적으로 앞 실시예에 기재된 바와 같이 수행하였다.

[0422] 항-PD-1 mAb 및 IL-21 이중 뮤테인을 포함하는 12개 융합 단백질 목록 및 이들 검정에서 측정된 바와 같은 이의 활성을 표 10~12에 제공한다.

표 10

[0423] STAT3 인산화 검정에 의해 측정되는 IL-21 활성화

PD-1 mAb	IL-21 이중 뮤테인의 아미노산 치환	Hut78(n1) PD-1 ^{+ve} EC50(nM)	Hut78(n2) PD-1 ^{+ve} EC50(nM)	Hut78(n1) PD-1 ^{-ve} EC50(nM)	Hut78(n2) PD-1 ^{-ve} EC50(nM)
A-1-003(20A2.003)	(R5A, R76E)	7.55	14.74	>1000	>1000
A-1-003(20A2.003)	(R5Q, R76E)	3.37	16.9	>1000	>1000
A-1-003(20A2.003)	(R5E, R76A)	5.70	25.07	618.28	>1000
A-1-003(20A2.003)	(R9E, R76A)	25.26	59.10	>1000	>1000
A-4-006(20C1.006)	(R5A, R76E)	7.40	15.33	>1000	>1000
A-3-009(20C1.009)	(R5Q, R76E)	3.75	16.39	>1000	>1000
A-3-009(20C1.009)	(R5E, R76A)	5.27	10.71	471.56	>1000
A-3-009(20C1.009)	(R9E, R76A)	19.44	56.43	>1000	>1000
A-2-006(22D4.006)	(R5A, R76E)	6.90	8.04	>1000	>1000

A-2-006(22D4.006)	(R5Q, R76E)	4.45	10.32	>1000	>1000
A-2-006(22D4.006)	(R5E, R76A)	5.34	13.11	652.02	826.11
A-2-006(22D4.006)	(R9E, R76A)	17.41	45.63	>1000	>1000
rhIL-21(av)	-	0.15	0.625	0.22	0.715
항-PD-1 mAb(IgG4 이소형)		-	-	-	-
항-PD-1 mAb(IgG1 이소형)		-	-	-	-
2 nd 항-PD-1 mAb(IgG4 이소형)		-	-	-	-

표 11

[0424]

IL-21R 결합 및 PD-1 결합

PD-1 mAb	IL-21 이중 류테인의 아미노산 치환	IL-21R Hu Kd(nM)	IL-21R Cy Kd(nM)	hPD-1 Kd(nM)	CyPD-1 Kd(nM)
A-1-003(20A2.003)	(R5A, R76E)	>300	>300	1.9	3.1
A-1-003(20A2.003)	(R5Q, R76E)	>300	>300	2.4	2.6
A-1-003(20A2.003)	(R5E, R76A)	>300	>300	4.4	4.7
A-1-003(20A2.003)	(R9E, R76A)	>300	>300	1.5	3.3
A-4-006(20C1.006)	(R5A, R76E)	>300	>300	0.8	1.6
A-3-009(20C1.009)	(R5Q, R76E)	>300	>300	0.7	1.4
A-3-009(20C1.009)	(R5E, R76A)	>300	>300	0.9	2.3
A-3-009(20C1.009)	(R9E, R76A)	>300	>300	0.7	1.7
A-2-006(22D4.006)	(R5A, R76E)	>300	>300	1.0	1.5
A-2-006(22D4.006)	(R5Q, R76E)	>300	>300	1.2	1.4
A-2-006(22D4.006)	(R5E, R76A)	>300	>300	1.2	1.0
A-2-006(22D4.006)	(R9E, R76A)	>300	>300	1.3	1.3
rhIL-21(av)	-	0.038	<0.010	-	-
항-PD-1 mAb(IgG4 이소형)		-	-	약 9	약 9
항-PD-1 mAb(IgG1 이소형)		-	-	약 6	약 4
2 nd 항-PD-1 mAb(IgG4 이소형)		-	-	2.4	1.0

표 12

[0425]

PD-1 활성 및 MLR

PD-1 mAb	IL-21 이중 류테인의 아미노산 치환	hPD-1 리포터 N1 (nM)	hPD-1 리포터 N1 (nM)	MLR N1 IL-2 (nM)	MLR N2 IL-2 (nM)
A-1-003(20A2.003)	(R5A, R76E)	0.748	0.622	3.438	2.198
A-1-003(20A2.003)	(R5Q, R76E)	0.997	0.805	4.021	1.821
A-1-003(20A2.003)	(R5E, R76A)	0.344	0.47	2.472	1.397
A-1-003(20A2.003)	(R9E, R76A)	0.788	0.712	2.872	1.252
A-4-006(20C1.006)	(R5A, R76E)	-	-	-	-
A-3-009(20C1.009)	(R5Q, R76E)	0.472	0.738	1.04	1.186
A-3-009(20C1.009)	(R5E, R76A)	0.445	0.46	0.345	0.77
A-3-009(20C1.009)	(R9E, R76A)	0.669	0.409	1.191	0.68
A-2-006(22D4.006)	(R5A, R76E)	0.331	0.269	0.469	0.88
A-2-006(22D4.006)	(R5Q, R76E)	0.369	0.255	0.769	0.458
A-2-006(22D4.006)	(R5E, R76A)	0.281	0.177	0.59	0.31
A-2-006(22D4.006)	(R9E, R76A)	0.429	0.112	1.042	0.446
rhIL-21(av)	-	-	-	-	-

항-PD-1 mAb(IgG4 이소형)		1.915	2.905	1.354	3.216
항-PD-1 mAb(IgG1 이소형)		-	-	-	-
2 nd 항-PD-1 mAb(IgG4 이소형)		0.555	0.695	0.627	0.708

[0426] 2개의 항-PD-1 mAb보다 낮지 않더라도, 전부는 아니어도 대부분의 후보가 잘 기능하였다. 몇몇은 PD-1 활성화에 대한 역가를 실증하였고 MLR 검정에서 항-PD-1 mAb의 역가 이상이었다.

[0427] 12개의 후보 중, 2개를 추가 연구를 위해 선택하였다. 둘 중 하나는 R5Q/R76E 돌연변이를 포함하는 IL-21 이중 뮤테인을 가졌고, 두 번째는 R9E/R76A 돌연변이를 포함하는 IL-21 이중 뮤테인을 가졌다. PD-1 mAb 패널로부터 상이한 항-PD-1 mAb를 사용하여 2개의 IL-21 뮤테인 중 하나와 융합 단백질을 제조하였다. 20A2.003(오렌지색 다이아몬드), 20C1.006(빨간색 사각형), 20C1.009(녹색 삼각형), 및 22D4.006(진보라색 원) 항-PD-1 mAb를 포함하여, 10개의 항-PD-1 mAb를 R5Q/R76E 융합 단백질에서 사용하였다. 20A2.003(보라색 삼각형), 20C1.006(빨간색 사각형), 20C1.009(녹색 삼각형), 및 22D4.006(검은색 원) 항-PD-1 mAb를 포함하여, 7개의 항-PD-1 mAb를 R9E/R76A 융합 단백질에서 사용하였다. 본질적으로 본원에서 기재된 바와 같이, 융합 단백질을 STAT3 인산화 검정을 사용하여 IL-21 활성화에 대해 평가하였다. 도 18a~18b 및 19a~19b는 rhIL-21 신호(진분홍색 선) 대비 PD-1^{-ve} 및 PD-1^{+ve} HUT78 T 세포에서 활성을 나타낸다. 이들 도면에 나타낸 바와 같이, 융합 단백질은 PD-1^{-ve} HUT78 T 세포에서 1000배 초과 약화를 나타내었으나 PD-1^{+ve} HUT78 T 세포에서는 역가를 보유하였다.

[0428] 실시예 10

[0429] 본 실시예는 다양한 단량체 및 동종이량체 IL-21 이중 뮤테인에 융합된 상이한 항-PD-1 mAb를 포함하는 융합 단백질 패널의 생성을 실증한다.

[0430] 항-PD-1 mAb 및 단량체 또는 동종이량체 IL-21 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질 패널을 생성하였다. 항-PD-1 mAb 및 IL-21 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질 목록을 표 13에 제공한다.

표 13

[0431]

PD-1 mAb	IL-21 이중 뮤테인의 아미노산 치환	IL-21 뮤테인: 동종이량체 또는 단량체	융합 단백질의 IL-21 뮤테인 부분의 SEQ ID NO:
A-2-006 V4(22D4.006 V4)	R5E/R76A	단량체	238
A-2-006 V4(22D4.006 V4)	R9E/R76A	단량체	244
A-2-006 V4(22D4.006 V4)	R5A/R76E	단량체	237
A-2-006 V4(22D4.006 V4)	R5Q/R76E	단량체	241
A-2-006(22D4.006)	R5E/R76A	동종이량체	238
A-2-006(22D4.006)	R9E/R76A	동종이량체	244
A-2-006(22D4.006)	R5A/R76E	동종이량체	237
A-2-006(22D4.006)	R5Q/R76E	동종이량체	241
A-2-006 V106(22D4.006 V106)	R5Q/R76E	단량체	241
A-2-006 V112	R5Q/R76E	단량체	241
A-2-006 V106(22D4.006 V106)	R9E/R76A	단량체	244
A-2-006 V112((22D4.006 V112)	R9E/R76A	단량체	244
A-1-003 V4(20A2.003 V4)	R5E/R76A	단량체	238
A-1-003 V4(20A2.003 V4)	R9E/R76A	단량체	244
A-1-003 V4(20A2.003 V4)	R5A/R76E	단량체	237
A-1-003 V4(20A2.003 V4)	R5Q/R76E	단량체	241
A-1-003(20A2.003)	R5E/R76A	동종이량체	238
A-1-003(20A2.003)	R9E/R76A	동종이량체	244
A-1-003(20A2.003)	R5A/R76E	동종이량체	237
A-1-003(20A2.003)	R5Q/R76E	동종이량체	241
A-1-003 V106(20A2.003 V106)	R5Q/R76E	단량체	241
A-1-003 V112(20A2.003 V112)	R5Q/R76E	단량체	241
A-1-003 V106(20A2.003 V106)	R9E/R76A	단량체	244

A-1-003 V112(20A2.003 V112)	R9E/R76A	단량체	244
rhIL-21(av)	-		
항-PD-1 mAb(IgG4 이소형)			
항-PD-1 mAb(IgG1 이소형)			
2 nd 항-PD-1 mAb(IgG4 이소형)			

[0432] 융합 단백질을 STAT3 인산화 검정을 사용하여 PD-1^{-ve} 및 PD-1^{+ve} Hut78 T-세포 둘 다에서 IL-21 활성화에 대해, ForteBio Octet 검정을 사용하여 IL-21R 결합 및 PD-1 결합에 대해, PD-1 Jurkat 리포터 검정을 사용하여 PD-1 활성화에 대해, 및 MLR 검정을 사용하여 시험관내 활성화에 대해 평가하였다. 이들 실험을 본질적으로 앞 실시예에 기재된 바와 같이 수행하였다. 이들 시험관내 검정에서 측정된 활성을 도 20~23에 나타낸다.

[0433] 도 20a~20d는 몇몇 항-PD-1 mAb - IL-21 단량체 또는 동종이량체 이중 뮤테인 융합물로 관찰된 pSTAT3 신호전달의 양을 나타낸다. rhIL-21로 자극된 pSTAT3 신호전달을 그래프 상부에 빨간색으로 나타내는 반면, IgG1 대조군으로 자극된 pSTAT3 신호전달을 회색으로(그래프 하부) IgG2 대조군으로 자극된 신호전달을 오렌지색으로(그래프 하부) 나타낸다. 항-PD-1 mAb-(mAb로 나타냄; 즉, 융합물로 나타내지 않음) 자극된 pSTAT3 신호전달을 녹색으로 나타낸다(그래프 하부). 대조군 항-PD-1 mAb로 자극된 pSTAT3 신호전달을 오렌지색 및 노란색으로 나타내는 반면(그래프 하부), 나머지 선은 항-PD-1 mAb - IL-21 단량체 또는 이량체 이중 뮤테인 융합물(다양한 전하 쌍 돌연변이 포함)로의 자극 시 달성되는 pSTAT3 신호전달을 나타내고, 여기서 이중 돌연변이체는 R5E/R76A; R9E/R76A; R5A/R76E 또는 R5Q/R76E이다. 상기 도면 세트에 나타난 바와 같이, rhIL-21은 PD-1^{-ve} 및 PD-1^{+ve} 세포 둘 다에서 활성을 실증한다. 대조적으로, 단량체 및 동종이량체 이중 뮤테인 융합물은 PD-1^{-ve} 세포에서가 아니라 PD-1^{+ve} 세포에서만 pSTAT3(IL-21-기반) 활성을 실증할 수 있다. 따라서, IL-21 이중 돌연변이체를 갖는 단량체 융합물은 PD-1^{-ve} 세포에서 유사한 수준의 IL-21 활성화 약화 및 이의 대응 이량체 융합물에서와 같은 PD-1^{+ve} 세포에서의 IL-21 활성 구제를 나타낸다.

[0434] 도 20a~20d에서 평가된 융합 단백질을 PD-1 리포터 유전자 검정(RGA; 도 21a 및 21b) 및 MLR 검정(도 21c 및 21d)에서 평가하였다. 도 21a~21d에 나타난 결과는 항-PD-1 mAb - IL-21 단량체 및 이량체 이중 뮤테인 융합물이 PD-1 활성을 유도할 수 있음을 실증한다.

[0435] 상이한 항-PD-1 mAb를 제외하고, 도 20a~20d에서와 동일한 항-PD-1 mAb - IL-21 단량체 및 이량체 이중 뮤테인 융합 작제물을 평가하는 pSTAT3 검정 결과를 도 22a~22d에 나타낸다. 도 22a~22d에서의 결과는 도 20a~20d에 나타난 것과 유사하다.

[0436] 상이한 항-PD-1 mAb를 제외하고, 도 21a~21d에서와 동일한 항-PD-1 mAb - IL-21 단량체 및 이량체 이중 뮤테인 융합 작제물을 평가하는 PD-1 리포터 유전자 검정 및 MLR 검정 결과를 도 23a~23d에 나타낸다.

[0437] 이들 데이터는 IL-21 이중 뮤테인을 포함하는 융합 단백질이 부분적 약화를 위해 동종이량체 구조를 필요로 하지 않을 수 있음을 실증한다. 항-PD-1 mAb에 대해 하기 이중 뮤테인(단량체 또는 동종이량체로 융합됨)을 추가 평가를 위해 선택하였다.

표 14

	IL-21 뮤테인	포맷
A-2-017(22D4.017)	R5Q:R76E	동종이량체
A-2-017(22D4.017)	R5Q:R76E	V1 단량체
A-2-017(22D4.017)	R9E:R76A	동종이량체
A-2-017(22D4.017)	R9E:R76A	V1 단량체

[0439] 세포 기반 데이터는 이들 뮤테인이 PD-1 항체에 융합되는 경우 PD-1 수용체를 발현하는 T 세포(T 세포주를 사용하여 실증함)를 선택적으로 표적화할 수 있음을 제시한다. 이들 2기능성 PD-1 × IL-21 분자는 융합 분자(항 PD-1 mAb 및 IL-21 뮤테인)의 각각의 암으로부터 획득된 고유한 특성을 갖는다.

[0440] 실시예 11

- [0441] 하기 물질 및 방법을 실시예에서 사용하였다.
- [0442] 항-PD-1 Ab - IL-21 뮤테인 융합물의 생성
- [0443] 제조합 항-PD-1 Ab - IL-21 뮤테인 서열을 HEK293-6E에서 일시적 발현을 위해 pTT5 내로 또는 CHO-K1 세포에서 안정한 발현을 위해 항생제 선택 카세트를 함유하는 벡터 내로 클로닝하였다. 발현 제조를 36°C에서 5~7일 동안 수행하고 상청액을 정제를 위해 수확하였다. 단백질 A 친화도 크로마토그래피(Mab Select SuRe)에 의해 모든 단백질을 로트를 정제한 다음 양이온 교환하고(SP 세파로스 HP) A5.2Su 완충액으로 완충액을 교환하였다(UF/DF). 모든 로트는 크기 배제 크로마토그래피에 의한 주요 피크가 95% 초과였고 내독소는 0.2 EU/mg 미만이었다(Endosafe LAL, Charles River).
- [0444] Jurkat PD-1 리포터 유전자 검정
- [0445] GloResponse Jurkat NFAT-*luc2*/PD-1 안정한 효과기 세포(Promega, #CS187102) 및 CHO PD-L1 안정한 세포주(Promega, #CS178103)를 37°C, 5% CO₂에서 6시간 동안 3개씩 연속 희석 항체의 존재 하에 1.25:1의 비로 공동배양하였다. Bio-Glo 루시페라제 검정 시스템(Promega, #G7940)을 사용하여 발광을 측정하였다.
- [0446] STAT3 인산화 검정
- [0447] pSTAT3 AlphaScreen. 이어서 HuT 78 모체 및 HuT 78 PD-1 안정한 세포주를 37°C, 5% CO₂에서 40분 동안 3개씩 연속 희석된 항체의 존재 하에 웰 당 40,000개 세포로 별도 플레이트 상에 접종하였다. AlphaLisa Surefire Ultra Pstat3(Tyr705) 검정 키트(Perkin Elmer, #ALSU-PST3-A10K)를 사용하여 Pstat3 Tyr705 수준을 측정하였다.
- [0448] HTRF 포스포-STAT3 검정. 1% L-글루타민(HyClone Cat# SH30034.01)이 보충된 RPMI 1860 배지에서 하룻밤 동안 세포에서 혈청을 제거하였다. 이어서 세포를 2.5 X 10⁶ 세포/㎖로 칼슘 및 마그네슘 비함유, 페놀 레드-비함유 행크 균형 염 용액(HBSS; ThermoFisher Cat# 14175095) 중에 재현탁하고 8 μ l/웰을 384-웰 소부피 흰색 플레이트(Perkin Elmer Cat# 6008289) 상에 플레이트 접종하였다. 이어서 세포를 40분 동안 37°C에서 HBSS 중 희석된 4 μ l/웰의 IL-21 뮤테인 분자로 자극하였다. STAT3 인산화를 제조업체의 권장사항(Cisbio Cat# 64NT3PEH)에 따라 HTRF® 포스포-STAT3(Tyr705) 검정 키트를 사용하여 검출하였다. 검정으로부터의 FRET 신호를 EnVision Multilable 플레이트 판독장치(Perkin Elmer)를 사용하여 검출하였다. 먼저 Cisbio에 의해 권장되는 HTRF 비를 결정한 후 미자극 세포로부터의 데이터를 사용하여 배경 값 대비 배율을 계산하여 데이터를 분석하였다. 각각의 실험에 있어서, 투여 곡선을 도식화했고 주어진 분자의 역가를 배경 값 대비 정의된 배율이 관찰되는 농도로 나타낸다.
- [0449] 혼합 림프구 반응(MLR)
- [0450] 미스매치 공여체쌍 leukopak을 AllCells Inc.에서 입수하였다. 범 T-세포 단리 키트(Milteny Biotec, # 130-096-535)를 사용해서 공여체의 T 세포를 단리하고 미스매치된 공여체의 단핵구를 범 단핵구 단리 키트(Miltenyi Biotec, #130-096-537)를 사용해서 단리하였다. CellXVivo 인간 단핵구-유래 수지상 세포 분화 키트(R&D Systems, #CDK004)를 사용하여 10일 동안 단핵구를 추가 성숙시켰다. 37°C, 5% CO₂에서 72시간 동안 3개씩 연속 희석된 항체의 존재 하에 10:1의 비로 범-T 세포를 성숙 단핵구와 공동 배양하였다. 상청액 IL-2 수준을 ELISA(Mesoscale Discoveries, #K151QQD-4)에 의해 측정하였다.
- [0451] IL-21R 및 PD-1 결합 검정
- [0452] 인간 및 게잡이원숭이 IL-21R 결합 친화도: 1가 IL-21R-FLAG-His 및 2가 IL-21R-Fc 제조합 시약을 모두 평가하였으나 매우 유사한 결과를 생성하였다(약 2~3배 이내). 제조합 가용성 IL-21R 시약을 최소로 바이오틴화하고 2.0 nm 로딩 수준으로 스트렙타비딘 SAX 팁 상에 포획하였다. 이어서 팁을 PD-1 항체-IL-21 샘플이 3배 연속 희석된 웰에서 인큐베이션하였다. 야생형 IL-21 융합물에 있어서, 상부 샘플 농도는 10 nM인 반면, IL-21 뮤테인 융합물에 있어서 상부 샘플 농도는 300 nM이었다. 정확한 동력학 피팅을 얻기 위해 연합 시간 20분 및 해리 시간 1.5시간을 사용해서 결합 그래프에서의 곡물을 최대화하였다.
- [0453] 인간 및 게잡이원숭이 PD-1 결합 친화도: 인간 및 게잡이원숭이 PD-1 결합 친화도를 먼저 AR2G 팁에 대한 EDC-NHS 아민 커플링을 통해 PD-1 항체-IL-21 샘플을 포획하여 평가하였다; 전형적으로 2000초 동안 pH 6에서 샘플 로딩한 후, 적어도 2 nm 수준으로 고정화하기 위해 1 M 에탄올아민으로 켄칭하였다. 일단 샘플을 고정화한 후,

팁을 가용성, 제조합 수용체 인간 PD-1(1-170)-FLAG-His 또는 게잡이원숭이 PD-1(1-167)-FLAG-His의 3배 연속 희석물을 함유하는 웰에서 인큐베이션하였다. 두 경우 모두에서, 상부 PD-1 농도는 30 nM이었다. 300초 동안의 연합 및 500초 동안의 해리가 정확한 동력학 피팅을 위해 충분한 곡물을 생성하였으므로 이를 사용하였다.

[0454] 상기 인간/게잡이원숭이 IL-21R 및 인간/게잡이원숭이 PD-1 결합 친화도를 ForteBio Octet HTX 및 RED384 기기로 정량하였다. 모든 경우에서, 표준 Octet 샘플 완충액을 샘플 희석을 위해, 그리고 모든 결합 기준선, 연합 및 해리 단계를 위해 사용하였다(10 mM Tris, pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 0.10 mg/mL BSA, 0.13%(v/v) Triton X-100).

[0455] 모든 ForteBio 미가공 데이터를 표준 기기 데이터 분석 소프트웨어(v9 및 v10)를 사용하여 하기 방식으로 가공하였다: (a) 고정화된 표적을 갖지만 상호작용이 없는(즉, 완충액만) 2개의 참조 팁 곡선을 평균내고, 동일한 열의 나머지 샘플 팁 곡선으로부터 감산하고; (b) 연합 및 해리 곡선을 단리하고 Y축과 정렬하고; (c) 연합 및 해리 단계간을 정렬하고; (d) Savitzky-Golay 필터링을 구현하여 신호 노이즈를 감소시키고; (e) 각각의 샘플-표적 상호작용에 대한 연합 및 해리 곡선의 생성 세트를 단일 1:1 결합 모델로 전체적으로 피팅하여 연합 속도 상수 k_a 및 해리 속도 상수 k_d 의 측정 값을 결정하였다; 평형 해리 상수 K_D 를 해리 및 연합 속도 상수의 비율($=k_d/k_a$)로 계산하였다.

[0456] 실시예 12

[0457] 본 실시예는 IL-21 뮤테인을 포함하는 융합 단백질에서 사용하기 위한 항-PD-1 mAb의 생성을 기재한다.

[0458] 항-PD-1 면역 반응의 생성

[0459] 마우스 균주

[0460] XENOMOUSE® 트랜스제닉 마우스를 면역화하여 인간 PD-1에 대한 완전 인간 항체를 생성하였다(이의 전문이 본원에서 참조로 포함되는 U.S. 특허 번호 6,114,598; 6,162,963; 6,833,268; 7,049,426; 7,064,244; Green et al., 1994, *Nature Genetics* 7:13-21; Mendez et al., 1997, *Nature Genetics* 15:146-156; Green and Jakobovits, 1998, *J. Ex. Med.*, 188:483-495; Kellerman and Green, *Current Opinion in Biotechnology* 13, 593-597, 2002). XMG4-K 및 XMG4-KL XENOMOUSE® 계통 동물을 이러한 면역화를 위해 사용하였다.

[0461] 면역화

[0462] 항-인간 PD-1 면역 반응을 생성하기 위해 세포-기반 면역화 경로를 사용하였다. 면역원의 원천으로 E3K T 세포 에피토프 태그에 Gly-Ser-Ser 링커를 통해 융합된 인간 PD-1 또는 게잡이원숭이 PD-1로 CHO-S 세포를 일시적으로 전달감염시켰다. TIP(꼬리 기부 및 복강내) 주사를 사용해서 8주에 걸쳐 13회, CpG-ODN을 함유하는 이러한 일시적으로 전달감염된 CHO 세포 혼합 알룸(alum) 중 하나로 동물을 면역화하였다. 최초 부스팅은 인간 PD-1을 발현하는 4백만 개 세포로 이루어진 반면, 이후 부스팅은 인간 또는 게잡이원숭이 PD-1을 발현하는 2백만 개 세포를 함유하였다. 총 9회 면역화를 인간 PD-1(1-6, 8, 10 및 13)로 수행하였고 나머지 4회 면역화를 게잡이원숭이 PD-1로 수행하였다. 10번째 부스팅 후 동물을 방혈시켜 PD-1-특이적 역가를 평가하였다.

[0463] Accuri 유세포측정기 상의 살아있는 세포 FACS 분석에 의해 PD-1-특이적 혈청 역가를 모니터링하였다. 간략하게, HEK293 세포를 모의-전달감염시키거나 인간 또는 게잡이원숭이 PD-1로 일시적으로 전달감염시켰다. 면역화된 동물로부터의 혈청을 100배 희석하고 얼음 상에서 1시간 동안 전달감염된 세포 상에서 배양하였다. 이어서 세포를 세척하여 미결합 항체를 제거하고 Cy5로 표지된 이차 항-인간 Fc 특이적 항체를 4도에서 추가 15분 동안 세포 상에서 인큐베이션하였다. 세포를 한 번 세척하여 미결합 이차 항체를 제거하고 세포 상의 형광 신호를 FACS에 의해 정량하였다. 인간 및 게잡이원숭이 PD-1에 대해 유도된 가장 높은 항원-특이적 혈청 원상태 역가를 갖는 동물을 하이브리도마 생성을 위해 사용하였다(Kohler and Milstein, 1975).

면역원	아주반트	계통	수확물
CHO-S 로 일시적으로 전달감염된 인간 PD-1 또는 게잡이원숭이 PD-1	알룸 + CpG ODN	G4K	4 마리의 마우스
		G4KL	4 마리의 마우스

[0464]

[0465] 모노클로날 항체의 제조

[0466] 하이브리도마 생성

[0467] 적합한 혈청 역가를 나타내는 동물을 확인하고 비장 및/또는 배액 림프절로부터 림프구를 수득하였다. (각각의

수확물로부터) 폴링한 림프구를 적합한 배지(예를 들어, 돌베코 변형 이글 배지(Dulbecco's Modified Eagle Medium; DMEM); Invitrogen, Carlsbad, CA)에서 분쇄함으로써 림프 조직으로부터 해리하였다. 표준 방법을 사용하여 B 세포를 선택 및/또는 증식시키고, 당분야에 알려진 기법을 이용하여 적합한 융합 파트너와 융합시켰다.

[0468] 막 제조물 생성:

[0469] 2천만 개 293T 세포를 293fectin™ 전달감염 시약(Thermo Fisher, Cat: 12347019)을 사용하여 pTT5-mini4:huPD-1::GSS:E3K로 전달감염시켰다. 전달감염 24시간 후, 293T 세포를 30분 동안 400 µg/ml로 EZ-Link™ NHS-LC-LC-바이오티민(Thermo Fisher Cat: 21343)을 함유하는 pH 8.6 PBS 중에 인큐베이션하여 바이오티민화하였다. 이어서 세포를 중성 pH PBS 중에 세척한 후, EDTA 비함유 프로테아제 억제제 및 10% triton X100을 함유하는 저장성 완충액 중에 재현탁하였다. 세포를 26게이지 바늘로 주사기를 통해 반복 펌핑해서 분쇄하였다. 세포 단편을 20분 동안 12000G에서 원심분리하여 펠렛화하였다. 이어서 막 입자를 함유하는 상청액을 수집하고 Amicon Ultracel 100k 원심분리 칼럼(Millipore, Cat# UFC810024)에서 PBS로 3회 세척하여 세제를 제거하였다. 그 뒤 막 제조물을 추적 히트(PD-1에 대해 특이성을 갖는 양성 대조군 하이브리도마 세포) 상에서 평가하여 IgG 연관 막 제조물 결합에 대해 확인하였다. 이어서 막 제조물을 분취하고 사용 전까지 섭씨 -20도에서 냉동하였다.

[0470] 하이브리도마 세포의 항원 특이적 염색:

[0471] 하이브리도마 세포를 플라스크로부터 제거하고 멸균 FACS 완충액(2% FBS PBS) 중 세척하였다. 이어서 세포를 PD-1 막 제조물(FACS 완충액 중 1:10 희석, 1 ml 반응 부피, 예컨대 900 µl FACS 완충액 중 100 µl 막 제조물)과 혼합하고 1시간 동안 섭씨 4도에서 인큐베이션하였다. 세포를 FACS 완충액 중에 다시 세척하고 5 µg/ml의 Alexa Fluor 488 컨주게이션된 F(ab')₂ 단편 염소 항-인간 IgG Fc(Jackson, Cat: 109-546-098) 및 Alexa Fluor 647 컨주게이션된 스트렙타비딘(Jackson, Cat: 016-600-084)을 함유하는 1 ml의 검출 카테일로 염색한 후 암소에서 30분 동안 섭씨 4도에서 인큐베이션하였다. 세포를 FACS 완충액 중에 다시 세척하고, 배지 중에 재현탁한 후, 40마이크론 세포 여과기를 통과시켜 응집 세포를 제거하였다. Alexa Fluor 488 및 Alexa Fluor 647 형광을 모두 나타내는 집단(IgG+ 및 항원 결합 세포) 상 관문화에 의해 BD FACSAria 3을 사용하여 항원 특이적 세포를 정렬하였다.

[0472] 정렬 세포를 하이브리도마 배지에서 수 일 동안 배양하며 두었다. 농축 세포의 소량 샘플을 취해서 상기 언급된 바와 동일한 염색 조건을 사용해서 PD-1 막 제조물로의 결합에 대해 평가하였다. PD-1 특이적 세포의 성공적 농축을 확인한 후, 하이브리도마를 BD FACSAria 3을 사용하여 384-웰 마이크로타이터 플레이트로 단일 세포 정렬하였다. 2주 배양 후, 마이크로타이터 플레이트로부터의 상청액을 수집하고 PD-1 결합에 대해 스크리닝하였다.

[0473] PD-1 특이적 결합 항체의 초기 선택

[0474] 고갈된 하이브리도마 상청액을 Cell Insight에 의해 HEK293 세포 상에서 일시적으로 발현되는 인간 PD-1로의 결합에 대해 평가하였다. 간략하게, HEK293 세포를 293fectin을 사용하여 PD-1을 인코딩하는 포유류 발현 작제물로 일시적으로 전달감염시켰다. 다음 날, 15 µl의 고갈된 하이브리도마 배지를 384웰 FMAT 플레이트의 각 웰로 첨가하였다. 이어서, 전달감염된 HEK293 세포(27만/ml), 핵 염색제 Hoechst 33342(7.5 µg/ml) 및 이차 검출 항체(0.75 µg/ml - 염소 항 인간 IgG(H+L) Alexa 488(Jackson ImmunoResearch))를 혼합하고 30 µl의 상기 혼합물을 384웰 FMAT 플레이트의 각 웰에 첨가하였다. 약 3시간 후, 상청액을 AquaMax 플레이트 판독장치를 사용해서 흡입하고 30 µl의 FACS 완충액을 멀티드랍 기기를 사용해서 각 웰에 첨가하였다. 플레이트를 Big Bear 플레이트 진탕기 상에 두어 웰 내 세포를 균일하게 분포시킨 후 Cell Health Bio-App을 사용하여 Cell Insight 플랫폼 상에서 판독하였다. 상기 분석은 이 수확물로부터 383개의 항원-특이적 항체의 확인으로 이어졌다.

[0475] Jurkat 인간 PD-1/NFAT-루시퍼라제 리포터 검정

[0476] 인간 PD-1 및 NFAT-루시퍼라제 리포터(Promega)를 안정적으로 발현하는 Jurkat 세포를 37°C/5% CO₂에서 10% 우태 혈청(Sigma), 2 mM L-글루타민(Sigma), 10 mM HEPES(Hyclone, GE Healthcare Life Sciences), 500 µg/ml 제네티신(Gibco Life Technologies), 100 µg/ml 하이그로마이신 B(Invitrogen)가 보충된 RPMI 1640 배지(Sigma)에서 배양하였다. 게잡이원숭이 PD-1 및 NFAT-루시퍼라제 리포터(Promega)를 안정적으로 발현하는 Jurkat 세포를 37°C/5% CO₂에서 10% 우태 혈청(Sigma), 2 mM L-글루타민(Sigma), 10 mM HEPES(Hyclone, GE Healthcare Life Sciences), 200 µg/ml 하이그로마이신 B(Invitrogen), 300 µg/ml 제오신(Invitrogen)이 보충

된 RPMI 1640 배지(Sigma)에서 배양하였다. 인간 PD-L1을 안정적으로 발현하는 차이나이즈 햄스터 난소(CHO) 클론 세포주 99를 37℃/5% CO₂에서 영양분 혼합물 F12 HAM(Sigma), 10% 우태 혈청, 10 mM HEPES, 250 µg/ml 제네티신, 200 µg/ml 하이그로마이신 B 중에 배양하였다. 실험 당일에, Jurkat NFAT-루시퍼라제/PD-1 세포 및 CHO 클론 99 PD-L1 세포(트립신으로 탈착시킴)를 5분 동안 200 × g에서 원심분리하고, 검정 배지(RPMI 1640 배지, 2% 우태 혈청, 15 mM HEPES) 중에 재현탁하였다. 평가 분자를 희석하고 384웰 검은색/투명 바닥 검정 플레이트(Corning)에서 검정 완충액을 사용하여 적정하였다. 먼저 1:1의 비로 제조된 세포를 혼합한 후 세포 혼합물을 검정 플레이트에 첨가하여, 제조된 세포를 총 40,000 세포/웰로 접종하였다. 플레이트를 37℃/5% CO₂에서 18 내지 24시간 동안 인큐베이션하였다. 제조된 루시퍼라제의 양을 Bio-Glo 루시퍼라제 검정 시스템 시약(Promega)에 의해 측정 한 후, 플레이트를 실온에서 20분 동안 인큐베이션하고, 발광을 EnVision 플레이트 판독장치(PerkinElmer)로 검출하였다. 단일 포인트 검정을 위해, ESN 샘플을 먼저 정량하고, 정상화하고, 0.5 µg/ml에서 평가하였다. 역가 결정을 위해, ESN 샘플 및 정제 항체를 검정 배지에서 3배씩 연속 적정하여 인간 또는 게잡이원숭이 PD-1 리포터 세포를 처리하는 데 사용하였다. 단일 농도 스크리닝 및 역가 순위결정 동안 요망되는 활성을 나타내는 항체의 수를 표 15에 나타낸다.

표 15

[0477]

단일 포인트	역가 순위결정	고유한 서열
86 / 383	12 / 86	4 / 12

[0478]

정제된 항-PD-1 항체(나타낸 인간 PD-1 검정에 대해 n=1)의 활성을 도 24에 나타내고 인간 및 게잡이원숭이 PD-1 리포터 검정에서 정제된 항-PD-1 항체의 역가를 표 16에 기재한다.

표 16

[0479]

Ab ID.	역가(nM)			
	인간 PD-1 n=1	인간 PD-1 n=2	게잡이원숭이 PD-1 n=1	게잡이원숭이 PD-1 n=2
A-1(20A2)	3.10	1.27	2.34	ND
A-3(20C1)	5.51	1.88	5.17	4.16
A-2(22D4)	2.43	0.71	2.72	2.89

[0480]

분자 구조 및 PD-1 길항제 항체의 서열분석

[0481]

Qiagen RNeasy 미니 또는 Invitrogen mRNA 캐처(catcher) 플러스 키트를 사용하여 PD-1 길항제 항체-생성 하이브리도마 세포를 함유하는 웰로부터 RNA(총 또는 mRNA)를 정제하였다. 역전사를 통한 cDNA 합성에 이어 중합효소 연쇄 반응(RT-PCR)을 사용하여 항체 중쇄 및 경쇄 가변 영역(V) 유전자를 증폭하기 위해 정제 RNA를 사용하였다. Qiagen 일 단계 역전사효소 PCR 키트(Qiagen)를 사용하여 전체 인간 항체 감마 중쇄를 수득하였다. RNA 주형으로부터 제1 가닥 cDNA를 생성하기 위해, 그리고 이어서 멀티플렉스 PCR을 사용하여 감마 중쇄의 가변 영역을 증폭하기 위해 이 방법을 사용하였다. 5' 감마쇄-특이적 프라이머를 항체 중쇄의 신호 서열에 어닐링하면서, 3' 프라이머를 감마 불변 도메인의 영역에 어닐링하였다. Qiagen 일 단계 역전사효소 PCR 키트(Qiagen)를 사용하여 전체 인간 카파 경쇄를 수득하였다. RNA 주형으로부터 제1 가닥 cDNA를 생성하기 위해, 그리고 이어서 멀티플렉스 PCR을 사용하여 카파 경쇄의 가변 영역을 증폭하기 위해 이 방법을 사용하였다. 5' 카파 경쇄-특이적 프라이머를 항체 경쇄의 신호 서열에 어닐링하면서, 3' 프라이머를 카파 불변 도메인 영역에 어닐링하였다. Qiagen 일 단계 역전사효소 PCR 키트(Qiagen)를 사용하여 전체 인간 람다 경쇄를 수득하였다. RNA 주형으로부터 제1 가닥 cDNA를 생성하기 위해, 그리고 이어서 멀티플렉스 PCR을 사용하여 람다 경쇄의 가변 영역을 증폭하기 위해 이 방법을 사용하였다. 5' 람다 경쇄-특이적 프라이머를 경쇄의 신호 서열에 어닐링하면서, 3' 프라이머를 람다 불변 도메인 영역에 어닐링하였다.

[0482]

증폭된 cDNA를 엔도뉴클레아제 I 및 알칼리성 포스파타제를 사용하여 효소적으로 정제하고, 정제된 PCR 산물을 직접 서열분석하였다. 대응하는 핵산 서열로부터 생물정보학적으로 아미노산 서열을 유추하였다. 관찰된 임의의 돌연변이가 PCR의 결과가 아니라는 것을 확인하기 위해 각각의 하이브리도마 샘플에 대해 2회의 추가적인, 독립적 RT-PCR 증폭 및 서열분석 사이클을 완료하였다. 이어서, 유도된 아미노산 서열을 분석하여 항체의 생식계열 서열 유래를 결정하고, 생식계열 서열로부터의 일탈을 확인하였다. 각각의 중쇄 및 경쇄 서열과 이의 원래 생식

계열 서열의 비교를 나타낸다. 서열분석된 항체의 상보성 결정 영역(CDR)에 대응하는 아미노산 서열을 정렬하고, 이들 정렬을 사용하여 유사성별로 클론을 그룹화하였다.

[0483] 일차 세포 결합 검정

[0484] 일차 인간 및 게잡이원숭이 세포에 의해 발현되는 PD-1로의 하이브리도마 상청액의 결합을 유세포 측정에 의해 평가하였다. 인간 일차 세포 결합 검정을 위해, 정제된 인간 T 세포(Biological Specialty Corp.)를 해동하고 2.5×10^6 세포/мл의 농도로 현탁하였다. T 세포를 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 항 마우스 IgG Fc(Pierce)로 사전-코팅된 플레이트에서 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 72시간 동안 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항-인간 CD3 클론 OKT3(eBioscience) 및 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항-인간 CD28(BD Pharmingen)로 자극하였다. 72시간 후, 세포를 제거하고, 세척하고, $10 \text{ ng}/\text{ml}$ 의 IL-2(Pepro Tech)와 함께 0.5×10^6 세포/мл의 농도로 현탁하였다. 이어서 세포를 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 다시 48시간 동안 인큐베이션하였다. 게잡이원숭이 일차 세포 결합 검정을 위해, 게잡이원숭이 PBMC(SNBL)를 해동하고 4×10^6 내지 5×10^6 세포/мл의 농도로 현탁하였다. PBMC를 $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 항-마우스 IgG Fc(Pierce)로 사전-코팅된 플레이트에서 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 72시간 동안 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항-인간 CD3 클론 SP34(BD Pharmingen) 및 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 항-인간 CD28(BD Pharmingen)로 자극하였다. 72시간 후, 세포를 제거하고, 세척하고, $20 \text{ ng}/\text{ml}$ 의 IL-2(Pepro Tech)와 함께 0.5×10^6 세포/мл의 농도로 현탁하였다. 이어서 세포를 $37^\circ\text{C}/5\% \text{CO}_2$ 에서 다시 48시간 동안 인큐베이션하였다. 최종 인큐베이션 후, 세포를 정상화 하이브리도마 상청액, 최종 농도 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 양성 대조군 항체 및 이소형 대조군 항체와의 인큐베이션에 의해 유세포 측정을 위해 제조하였다. $5 \mu\text{g}/\text{ml}$ 의 Alexa Fluor 647 AffiniPure F(ab')₂ 단편 염소 항-인간 IgG(H+L)(Jackson ImmunoResearch)를 이차 검출을 위해 사용하였고 8.25 nM YoPro1(Invitrogen)을 살아있는/죽은 세포 염색을 위해 사용하였다. 이어서 세포를 BD FACSCanto II 유세포 측정기 상에 흘려 항-PD-1 항체 결합을 검출하였다. 결과를 PD-1 발현 세포의 FACS 기하평균으로 표현하고 데이터를 표 17에 나타낸다.

표 17

항체 ID	일차 Cyno(FACS 기하평균)	일차 인간(FACS 기하평균)
A-1(20A2)	194	326
A-3(20C1)	187	312
A-2(22D4)	188	329

[0486] 수용체 - 리간드 경쟁 검정

[0487] 이어서 PD-1-결합 하이브리도마 상청액을 결합 리간드로부터 PD-1을 차단하는 이의 능력에 대해 평가하였다. 하기와 같이 인간 PD-1을 일시적으로 발현하는 HEK293 세포 상에서 FACS를 사용하여 항원-특이적 하이브리도마 상청액 샘플 상에서 경쟁적 결합 검정을 수행하였다. 인간 PD-1을 발현하는 HEK293 세포를 항체 샘플(PD-1에 대해 특이적인 하이브리도마 상청액)과 혼합하고 4°C 에서 1시간 동안 인큐베이션한 후, 2회 세척하였다. 이어서 결합된 샘플을 함유하는 세포를 4°C 에서 45분 동안 huPD-L1-Fc-Alexa647 또는 huPD-L2-Fc-Alexa 647(R&D systems, Minneapolis, MN)과 인큐베이션하였다. 그 뒤 7-AAD 세포 생활성 염색제를 첨가하고, 세포를 4°C 에서 추가 15분 동안 인큐베이션하고, 2회 세척하고, FACS 완충액 중에 재현탁하였다. 샘플을 BD Accuri™ 유세포 측정기 및 Intellicyt HyperCyt autoSampler를 사용하여 분석하였다. 표 18의 데이터는 $1 \mu\text{g}/\text{ml}$ 에서 인간 PD-1로의 PD-L2 결합에 대한 인간 PD-L1의 억제%를 반영한다.

표 18

[0488] PD-1의 결합에 대한 PD-L1 또는 PD-L2와 항-PD-1 항체의 경쟁 분석

항체 ID	R-L PD-L1(억제%)	R-L PD-L2(억제%)
A-1(20A2)	72%	71%
A-3(20C1)	64%	65%
A-2(22D4)	71%	72%

[0489] 친화도 값 분석

[0490] 몇몇 항체의 동력학 측정을 KinExA® 방법을 사용하여 평가하였다. 이 방법에는 평형에서 공식 친화도 측정의 용액-기반 결정이 관여된다.

[0491] 먼저 PMMA 비드를 바이오틴화 BSA, 뉴트라비딘(Neutravadin), 이어서 바이오틴화 PD-1로 흡착 코팅하여 폴리(메틸 메타크릴레이트) 또는 PMMA 비드를 바이오틴화 인간 PD-1로 코팅하였다.

[0492] 자동화 플로우 면역검정 시스템, KinExA 3200을 사용하여 KinExA 실험을 수행하였고, 여기서 PD-1과 커플링된 비드가 고상으로 작용하였다. 간략하게, 일정량의 항-hPD-1 mAb(3 nM 또는 1 nM 또는 100 pM)를 샘플 완충액(비특이적 결합을 감소시키기 위해 0.1% BSA를 함유하는 PBS) 중 100 nM에서 시작하는 적정 농도의 h-PD-1 또는 cy-PD-1과 인큐베이션하였다. 항원/항체 복합체를 48 hr 내지 72 hr 동안 RT에서 인큐베이션하여 평형에 도달하도록 하였다. 혼합물을 PD-1-커플링된 비드를 통해 인출하여 미결합 항체를 측정하였다. 혼합물의 부피 및 유속은 각각의 실험에서 수득된 특이적 신호에 따라 변화였다.

[0493] 포획된 mAb를 샘플 완충액 중 이차 Ab 염소 항-Hu IgG(H+L)-Alexa647 항체를 함유하는 용액을 사용하여 검출하였다. 결합된 신호를 hu- 또는 cy-PD-1의 부재 하 대조군의 비로서의 상대 값으로 전환하였다. 모든 평형 실험에 대해 각 샘플의 복제물을 2개씩 측정하였다. 평형 해리 상수(Kd)를 KinExA n-곡선 분석 소프트웨어 내에 포함된 1-부위 균일 결합 모델을 사용하여 데이터의 비선형 회귀 분석으로부터 수득하였다. 소프트웨어로 Kd를 계산하고 데이터 포인트를 이론적 Kd 곡선에 피팅하여 95% 신뢰도 구간을 결정한다. 95% 신뢰도 구간은 Kd 낮음 및 Kd 높음으로 제공된다.

표 19

[0494] 재조합 인간 및 게잡이원숭이 PD-1에 대한 정제 항-PD-1 항체의 친화도

mAb ID	인간 PD-1에 대한 친화도			Cyno PD-1에 대한 친화도			
	KD(M)	95% CI(pM)	활성 mAb%	KD(M)	95% CI(pM)	활성 mAb%	Hu:Cy 차이 배율
A-1(20A2)	17	13-23	25	15	12-19	21	0.9
A-3(20C1)	16	13-21	17	60	52-68	18	3.8
A-2(22D4)	4.5	3.6-5.5	27	3.7	2.7-4.8	23	0.8

[0495] Kd는 PD-1 농도를 알려진 농도로 취하고 소프트웨어가 Kd 및 mAb 농도를 계산하도록 하여 계산됨.

[0496] MLR 검정에서 정제 항체의 활성 확인

[0497] 인간 미성숙 단핵구-유래 수지상 세포(Astarte)를 해동하고 CellXVivo 인간 단핵구-유래 수지상 세포 분화 키트(R&D Systems #CDK004)를 사용하여 72시간 동안 IL-4, GM-CSF 및 TNF-a 중 배양을 통해 성숙 수지상 세포로 분화시켰다. 부착되지 않은 및 느슨하게 부착된 세포를 제거하고, 조합하고, 원심분리하여 세포를 펠렛화하였다. 배지를 제거한 후, 세포를 400×10³ 세포/㎖로 X-Vivo-15 배지 중에 재현탁하고 수지상 세포를 96웰 플레이트의 각 세포에 첨가하였다(50 μl 중 20k 세포). 인간 T 세포(Astarte)를 신속히 해동하고 X-Vivo-15 배지 중에 세척하였다. 세포를 2 × 10⁶ 세포/㎖로 재현탁하고 100 μl를 각각의 웰에 첨가하였다(200k 세포/100 μl). 항체를 희석하고 50 μl의 총 부피로 각각의 웰에 첨가하였다. 혼합물을 37도에서 3일 동안 인큐베이션하였다. 이때, 세포를 회전 침강시키고 175 μl를 사용하여 제조업체의 권장사항에 따라 IL-2 V-Plex 키트(MSD)를 사용하여 T 세포 증식의 척도로 IL2 제조를 측정하였다.

표 20

항체 ID	MLR IC50(nM)	MLR IC50(nM)
A-1(20A2)	0.73	0.80
A-3(20C1)	0.97	1.65
A-2(22D4)	0.65	0.58

[0499] 실시예 13

[0500] 가능한 경우, A-1(20A2), A-3(20C1), 및 A-2(22D4) 항-PD-1 가변 도메인 서열을 조작하여 측쇄 분해의 위험이 있는 모티프를 제거하였다. 이러한 아미노산 모티프에는 (1) 아스파라긴 탈아미드화를 겪기 쉬운 CDR 'NG' 및

'NT' 서열, (2) 아스파르트산 이성화를 겪기 쉬운 CDR 'DG', 'DH', 'DS', 및 'DT' 서열, (3) 및 산화를 겪기 쉬운 CDR3 트립토판이 포함된다. 전형적으로, 치환 정체성은 생식계열 서열 또는 서열-관련 PD-1-결합 mAb로부터 유도되었다. 바이오인포매틱스 또는 구조 분석이 명확한 치환 정체성을 제공하지 않는 경우, 모체 잔기와 화학적으로 유사한 잔기 유형을 선택하였다.

- [0501] 다중 서열 정렬-기반 페어식 잔기 공분산 경향성을 위반하는 가변 도메인 서열 모티프도 제거하였다. 생식계열 또는 생식계열-관련 잔기 유형으로의 치환을 통한 페어식 공분산 위반체의 구조는 증가된 mAb 발현 수준 및 생물리적 안정성으로 인해 더 우수한 제조 가능성으로 이어질 수 있다. 문헌[Kannan, G. *Method of Correlated Mutational Analysis to Improve Therapeutic Antibodies*, US 특허 출원 PCT/US2012/028596, 2012년 3월 9일 출원]을 참고한다. 공분산 위반체에 대한 치환 정체성은 상기 논의된 바와 같이, 분해 부위를 재구제하기 위해 사용된 것과 유사한 접근을 사용하여 선택하였다.
- [0502] 20A2를 조작하여 20A2.003을 생성하였다. 20C1을 조작하여 20C1.006 및 20C1.009를 생성하였다. 22D4를 조작하여 22D4.006 및 22D4.017을 생성하였다.
- [0503] 실시예 14
- [0504] R9E 및 R76A 돌연변이를 포함하는 단량체 IL-21 이중 뮤테인에 융합된 항-PD-1 항체 22D4.017을 포함하는 융합 단백질("[22D4.017]-[R9E:R76A](단량체)")의 생체내 활성을 나일브 비-인간 게잡이원숭이에서 평가하였다. 제1군의 원숭이는 항-PD-1 항체 22D4.017만을 수여받았고(IL-21 뮤테인에 융합되지 않음), 제2군의 원숭이는 융합 단백질 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체)을 수여받았다. 약리학(PD) 파라미터를 말초혈에서 FACS를 사용해서 모니터링하고 면역 세포 다이내믹 및 림프구에서의 STAT3 전사 인자 인산화(pSTAT3)가 포함되었다. 혈청 사이토카인 및 퍼포린을 또한 Millipore Milliplex® 다중-분석물질 프로필분석(MAP) 멀티플렉스 검정에 의해 검사하였다. 말초혈 파라미터의 투여-전 분석을 수행하여 데이터세트의 기준선으로의 정상화를 허용하였다. 투여는 1일차에 시작하였다. 혈액 및 혈청을 사전 결정된 고정 시점에 채취하였다.
- [0505] T 세포에서 Ki67[도 25a 및 25b] 및 STAT3[도 25c 및 25d]의 활성화에도 불구하고, 22D4.017 항체 또는 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 융합 단백질이 투여된 군에서는 벌크 T 세포 집단의 유의미한 증가가 관찰되지 않아[도 25a 및 25b], 이들 두 처리가 모두 자체적으로 벌크 T 세포 집단의 증식을 유도하는 데 불충분함을 뒷받침하였다[도 25e 및 25f]. 이들 데이터는 PD-1 신호전달의 전신 차단이 STAT3 신호전달 및 Ki67의 활성화를 포함하는 벌크 T 세포 집단 상에서의 보다 전체적인 영향을 가질 수 있으나, 이들 변화는 자체적으로 유의미한 기능적 결과를 발현하는 데 불충분할 수 있다는 개념을 뒷받침한다(또한 보다 일반화된 T 세포 증식을 유도하지 못한 항-PD-1 단독치료법 또는 융합 단백질 치료의 실패로 입증되었음).
- [0506] 근위 신호전달의 변화가 어떻게 PD-1 발현 세포에 특이적으로 영향을 미칠 수 있는지를 더 잘 이해하기 위해, 그리고 PD-1(+) T 세포는 말초혈에서 벌크 T 세포 집단의 소규모 분획만을 반영하므로, 이들 세포를 비경쟁 PD-1 검출 mAb를 사용하여 PD-1(+) CD4 및 CD8 T 세포 상에서 관문화함으로써 보다 직접적으로 검사하였다[도 16 및 17]. 순환 PD-1(+) 세포의 절대수의 최초 정도 감소 후, 상기 집단은 [22D4.017] 항체군에서 안정하게 유지되었다. 대조적으로, 말초혈 PD-1(+) CD4 및 CD8 T 세포수의 최초 감소 후, [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 융합 단백질 처리군 집단에서 투여-후 336 h에 PD-1(+) 세포수의 유의미한 재반등(기준선 초과)이 관찰되었다[도 25g]. 따라서, 벌크 집단의 유의미한 증식의 부재에도 불구하고, 이들 데이터는 PD-1(+) T 세포수가 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 융합 단백질의 투여 시 선택적으로 증가하였음을 제시한다[도].
- [0507] PD-1(+) T 세포 증식의 가능한 기능적 영향을 결정하기 위해, PD-1(+) CD4/8 T 세포의 증식 및 혈청 퍼포린 간 상관관계를 검사하였다. 실제로, 데이터는 이들 두 파라미터 간에 양의 상관관계가 존재함을 제시한다: 혈청 퍼포린은 [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 융합 단백질이 투여된 동물에서 가장 높으며, 이들은 말초혈 PD-1(+) T 세포의 유의미한 증가를 경험하였다[도 25i].
- [0508] 이들 데이터는 종합해서, [22D4.017]-[R9E:R76A](단량체) 융합 단백질의 전신 노출이 전체 벌크 T 세포 집단의 증가를 발현하는 데 실패했음에도 불구하고, 동일한 세포(PD-1 발현) 상에서 PD-1의 차단 및 IL-21 신호의 동시 전달이 집단 증식을 유도하는 데 충분함을 제시한다. 이는 혈청 퍼포린 증가와도 연관된다[도 25i].
- [0509] 실시예 15
- [0510] 하기 실시예는 다양한 항-PD-1 항체의 결합 친화도를 실증한다.
- [0511] 항-PD-1 항체::PD-1 Octet 결합 친화도를 하기와 같이 특성규명하였다. 항-PD-1 항체 및 제조합, 가용성 인간

및 게잡이원숭이(사이노몰구스 마카쿠에(cynomolgus macaque)) PD-1 간 K_D 결합 친화도(평형 해리 상수)를 정량하기 위해, 연합 및 해리 속도 상수를 16 팁 모드의 Pall® ForteBio® Octet® RED384 기기 또는 96 팁 모드의 Pall® Octet® HTX 기기를 사용하여 측정하였다. 모든 경우에서, 2세대 아민 반응성 광섬유 바이오센서 팁(AR2G)을 사용하여 항체를 최종 로딩 수준 2.5 내지 4 nM로 공유 포획하였다. 결합 검정 방법은 하기 고정화 단계를 사용하였다: (1) 수중 평형화, 60초; (2) 10 mM N-하이드록시설포숙신이미드(설포-NHS)와 혼합된 신선 20 mM 1-에틸-3-[3-디메틸아미노프로필] 카보다이미드 하이드로클로라이드(EDC)로의 활성화, 600초; (3) 10 mM 아세트이트 pH 6.0 완충액 중 희석된 20 nM 항체의 고정화, 2000초; (4) 1 M 에탄올아민으로 켄칭, 300초; 마지막으로 (5) Octet 수행 완충액(10 mM TRIS pH 7.5, 150 mM NaCl, 1 mM CaCl₂, 0.13%(v/v) Triton X-100 및 0.10 mg/ml 소 혈청 알부민(BSA))에서 기준선 인큐베이션, 60초. 모든 실험을 27°C 및 1000 RPM에서 제조업체-제시 384웰 검은색 샘플 플레이트(웰 당 100 μ l 부피)로 수행하였다.

[0512] 각각의 Ab::PD-1 상호작용을 위해, 일련의 8개 팁을 동일한 항체로 상술된 바와 같이 동일하게 고정화하였다. 3개 팁을 사용하여 3점 희석 시리즈의 가용성 인간 PD-1(1-170)-FLAG-His에 결합시켰고, 다른 3개 팁을 사용하여 3점 희석 시리즈의 가용성 cyno PD-1(1-167)-FLAG-His에 결합시켰고, 나머지 2개 팁(열에서의 나머지 팁과 마찬가지로 고정화된 Ab를 가짐)을 Octet® 완충액에 노출시켜 이들이 참조 팁이 될 수 있도록 하였다. 모든 광섬유 팁을 1회 사용한 후 폐기하였다; 즉 재생시키지 않았다. Octet 수행 완충액 중 1:3배 연속 희석 시리즈의 가용성 PD-1 수용체를 생성하여 인간 및 cyno PD-1 결합 곡선을 생성하였다; 최종 PD-1 농도는 30, 10 및 3.3 nM이었다(PD-1 농도가 33, 11, 3.7 nM인 IgG4 항-PD-1 mAb 제외). 고정화된 항체를 갖는 광섬유 바이오센서를 PD-1 연속 희석 시리즈를 함유하는 웰에서 300초 동안 인큐베이션한 후(연합 단계) 수행 완충액만을 갖는 웰로 옮겨 500초 동안 두었다(해리 단계).

[0513] 미가공 데이터를 기기 데이터 분석 소프트웨어(v10)로 처리하였다. 센서의 각 열에 있어서, 2개 참조 센서의 결합 신호를 평균내고 나머지 6개 샘플 센서로부터 감산하였다. 이어서 참조-감산 데이터를 디폴트 소프트웨어 옵션을 이용해서 처리하였다: Y-축을 기준선에 대해 정렬하고, 해리에 대해 단계-간 교정하고, 마지막으로 Savitzky-Golay 필터로 처리하였다. 이어서 3개의 인간 또는 3개의 cyno PD-1 농도로의 각각의 항체 결합에 대한 최종 처리 데이터를 1:1 결합 모델에 전체 피팅하고 그래프화하였다. 모든 그래프는 처리된 데이터뿐만 아니라 1:1 결합 모델에 대한 피팅을 모두 나타낸다. 1:1 결합 모델 피팅을 사용하여 연합 속도 상수(k_a ; 단위 $M^{-1}초^{-1}$) 및 해리 속도 상수(k_d ; 단위 $초^{-1}$)를 결정하였다. 이어서 평형 해리 상수(K_D ; 단위 나노몰농도(nM) = 1×10^{-9} 몰/ ℓ)를 k_d/k_a 로 계산하였다.

[0514] 도 26은 2개의 항-PD-1 mAb(IgG1 항-PD-1 mAb 및 IgG4 항-PD-1 mAb)와 나란히 평가된 항-PD-1 항체 22D4.017, 20C1.009, 및 20A2.003에 대한 결합 프로필을 나타낸다. 결합 프로필은 FortéBio Octet® 시스템을 사용하여 결정하였다. 결합을 인간 및 cyno PD-1 수용체에 대해 나타낸다.

[0515] 도 26a~26e에 나타난 바와 같이, 22D4.017, 20C1.009 및 20A2.003 PD-1 항체는 인간 PD-1 단백질에 대해 평가되는 경우 상업적으로 이용 가능한 항체보다 2배 내지 14배 더 큰 K_D 값을 나타내었다. 또한, cyno PD-1 단백질과 22D4.017, 20C1.009 및 20A2.003 항체의 교차-반응성 분석은 전반적으로 유사한 친화도를 나타낸 반면, 상업적으로 이용 가능한 항체는 친화도의 약 2배 차이를 나타내었다(도 26f~26j).

[0516] 실시예 16

[0517] 하기 실시예는 다양한 항-PD-1 항체의 안정성을 실증한다.

[0518] 항-PD-1 항체의 열적 입체형태 안정성을 하기와 같이 특성규명하였다. 항체 20C1.009 및 22D4.017을 시차 주사 열량측정(DSC)에 의해 열적 안정성에 대해 평가하였다. DSC는 온도의 함수로서 열 용량을 측정하는 기법이다. 샘플 세포로부터의 신호를 단백질이 없는 참조 세포와 비교한다. 세포의 온도가 상승됨에 따라, 각각의 폴딩되지 않은 전이에 대한 엔탈피 및 용융 온도, 피크 폭을 측정한다. 이는 단백질 도메인의 열적 안정성을 포함하여, 단백질의 열적 안정성 및 고차 구조에 대한 정보를 제공한다. 도 27은 A52SuT에서 1 mg/ml의 각각의 항-PD-1 항체의 DSC 열그래프를 나타내며, 표 21은 평가된 각각의 항체에 대한 T_m을 제공한다.

표 21

[0519]

항체	20C1.009	22D4.017
DSC에 의한 T _m	75.1℃	66.1℃

[0520]

분자간 마찰력으로 인한 흐름 저항을 측정하여 콘 및 플레이트(TA Instruments, New Castle, DE)를 사용해서 점도를 추가 결정하였다. 20 mm 1.988° 콘 플레이트 및 펠티어 플레이트 Steel - 990918을 사용하여 100 내지 1000 s⁻¹로 플로우 스위프(flow sweep) 절차를 적용하였다. 점도를 Pa·s로 측정하였고, 여기서 1000 s⁻¹에서 1 m Pa·s = 1 cP이다. 제형 완충액(A52Su)에 0.01% 계면활성제가 첨가된 70 및 150 mg/ml의 각각의 항체에 대해 점도를 측정하였다. 모든 샘플을 실온에서 측정하였다. 점도 데이터(1000 전단율)를 도 28에 나타내고 표 22에 제공한다.

표 22

[0521]

항체	cP 70 mg/ml	cP 150 mg/ml
22D4.017	3.4	44.7
20C1.009	2.5	7.1

[0522]

항체의 안정성 특성을 치료 후보의 개발 동안 고려되는 중요 요인이다. 예를 들어, 항체가 응집(침전을 야기할 수 있는 용액 중 거대 복합체의 형성)하는 경향은 보관 기간, 투여 방식(예컨대, 정맥내 대 피하), 및 분자 활성에 영향을 미칠 수 있다. 전형적으로, 항체의 열안정성 및 점도 특성은 고온 및 고농도에서 구조적 온전성을 유지하는 항체 능력의 우수한 표시자이다. 상기 데이터가 실증하듯이, 20C1.009는 이를 특히 정맥내 및 피하(및 고농도) 투여에 모두 적합한 치료제로 만드는 안정성 특성을 나타낸다.

[0523]

실시예 17

[0524]

본 실시예는 다양한 융합 단백질에 의해 야기되는 IL-21 활성을 실증한다.

[0525]

IL-21 뮤테인을 포함하는 다양한 융합 단백질을 제조하고 pSTAT3 AlphaLISA® 검정을 사용해서 IL-21 활성화에 대해 평가하였다. 하나는 항-TIGIT 모노클로날 항체(mAb)로 이루어진 반면, 두 번째는 항-LAG3 mAb로 이루어졌다. 4개 세포주를 이들 실험에서 사용하기 위해 생성하였다: (A) PD-1 양성인 변이체 Hut78 T 세포주, (B) TIGIT 양성인 변이체 Hut78 T 세포주, (C) LAG3 양성인 변이체 Hut78 T 세포주, 및 (D) 내인성으로 PD-1, TIGIT 또는 LAG3을 발현하지 않는 모체 Hut78 T 세포주. 모든 4개 세포주를 (i) rhIL-21 단독, (ii) 항-PD-1 mAb 단독, (iii) 항-TIGIT mAb 단독, (iv) 항-LAG3 mAb 단독, (v) IL-21(R5Q:R76E) 뮤테인(단량체)에 융합된 항-PD-1 mAb, (vi) IL-21(R5Q:R76E) 뮤테인(이량체)에 융합된 항-TIGIT mAb, 및 (vii) IL-21(R5Q:R76E) 뮤테인(이량체)에 융합된 항-LAG3 mAb에 노출시켰다.

[0526]

STAT3 인산화 검정 결과 및 STAT 신호전달에 대한 각 분자의 EC₅₀을 각각 도 29a~29d 및 표 23에 나타낸다.

표 23

[0527]

분자	Hut78 모체	Hut78/PD-1	Hut78/TIGIT	Hut78/Lag3
	EC ₅₀ (pM)	EC ₅₀ (pM)	EC ₅₀ (pM)	EC ₅₀ (pM)
rhIL-21	65	59	58	68
항-PD-1 mAb	-	-	-	-
항-TIGIT mAb	-	-	-	-
항-LAG3 mAb	-	-	-	-
항-PD-1 mAb + IL-21 뮤테인의 융합물	-	341	-	-
항-TIGIT mAb + IL-21 뮤테인의 융합물	-	-	1390	-
항-LAG3 mAb + IL-21 뮤테인의 융합물	-	-	-	-

[0528]

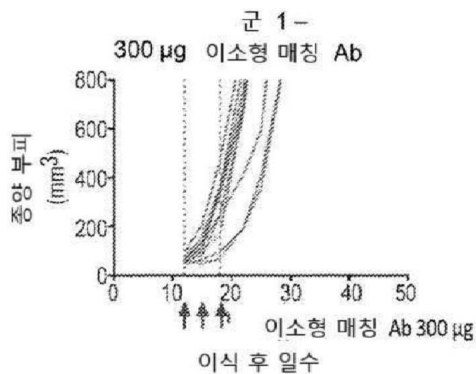
도 29a~29d 및 표 23에 나타낸 바와 같이, 항-TIGIT 및 항-LAG3 융합 단백질은 rhIL-21 대비 유의미하게 감소된

역가를 나타내거나(항-TIGIT) 측정 가능한 역가를 나타내지 않았다(항-LAG3).

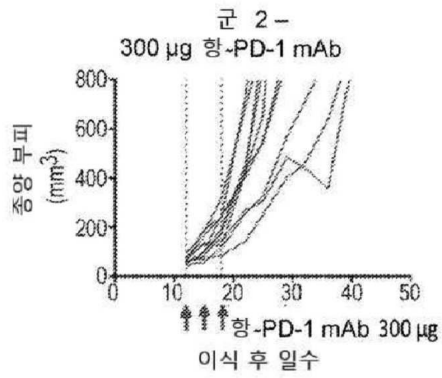
- [0529] 본원에서 언급되는 간행물, 특허 출원, 및 특허를 포함하는 모든 참고문헌은 각각의 참고문헌이 참조로 포함되며 본원에 그 전문을 나타냄을 개별적이고 구체적으로 나타낸 것과 같은 정도로 본원에 참조로 포함된다.
- [0530] 본 개시를 설명하는 문맥에서(특히 하기 청구범위의 문맥에서) 단수형 용어("a", "an", "the" 및 유사한 언급의 사용은, 본원에서 달리 나타내거나 문맥 상 명확히 금기되지 않는 한 단수형 및 복수형 둘 다를 포함하도록 해석된다. 용어 "포함하는", "갖는", "포함되는", 및 "함유하는"은 달리 주지되지 않는 한 개방-말단 용어로 간주된다(즉, "포함하지만 이에 제한되지 않는"을 의미함).
- [0531] 본원에서 값의 범위의 언급은, 본원에서 달리 나타내지 않는 한, 단순히 그 범위 내에 포함되는 각각의 개별 값 및 각각의 종결점을 개별적으로 나타내는 약식 방법으로서 작용하며, 각각의 개별 값 및 종결점은 이것이 본원에서 개별적으로 언급된 것처럼 명세서에 포함된다.
- [0532] 본원에서 기재된 모든 방법은 본원에서 달리 나타내거나 달리 문맥 상 명확히 금기되지 않는 한 임의의 적합한 순서로 수행될 수 있다. 본원에서 제공된 임의의 모든 실시예, 또는 예시적인 용어(예를 들어, "예컨대")의 사용은 단순히 본 개시를 더 잘 예시하고자 하는 것이며 달리 청구되지 않는 한 본 개시의 범위에 제한을 부여하지 않는다. 명세서에서 어떠한 언어도 임의의 청구되지 않은 요소를 본 개시의 실시예 필수적인 것으로 나타내는 것으로 해석되지 않아야 한다.
- [0533] 본 개시를 수행하기 위해 본 발명자들에게 알려진 최적 양태를 포함하여, 본 개시의 바람직한 구현예가 본원에서 기재된다. 이들 바람직한 구현예의 변이는 상기 설명의 독서 시 당업자에게 자명해질 수 있다. 본 발명자들은 당업자가 이러한 변이를 적절히 이용할 것으로 예상하며, 본 발명자들은 본 개시가 다르게는 본원에서 구체적으로 기재된 것과 같이 실시되도록 의도한다. 따라서, 본 개시에는 준거법에 의해 허용되는 바와 같이 본원에 첨부되는 청구범위에서 인용되는 요지 사안의 모든 개질 및 균등부가 포함된다. 또한, 본원에서 달리 나타내거나 달리 문맥 상 명확히 금기되지 않는 한 이의 모든 가능한 변이의 상술된 요소의 임의의 조합이 본 개시에 의해 포괄된다.

도면

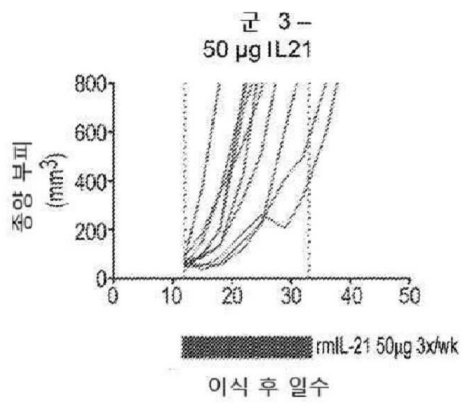
도면1a



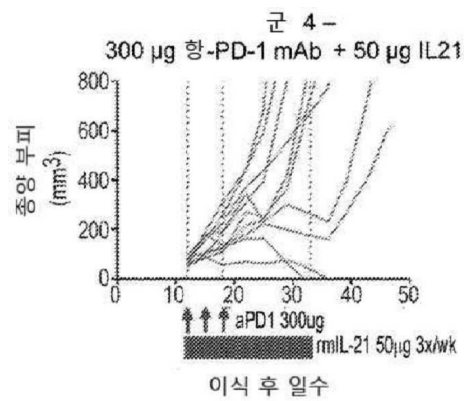
도면1b



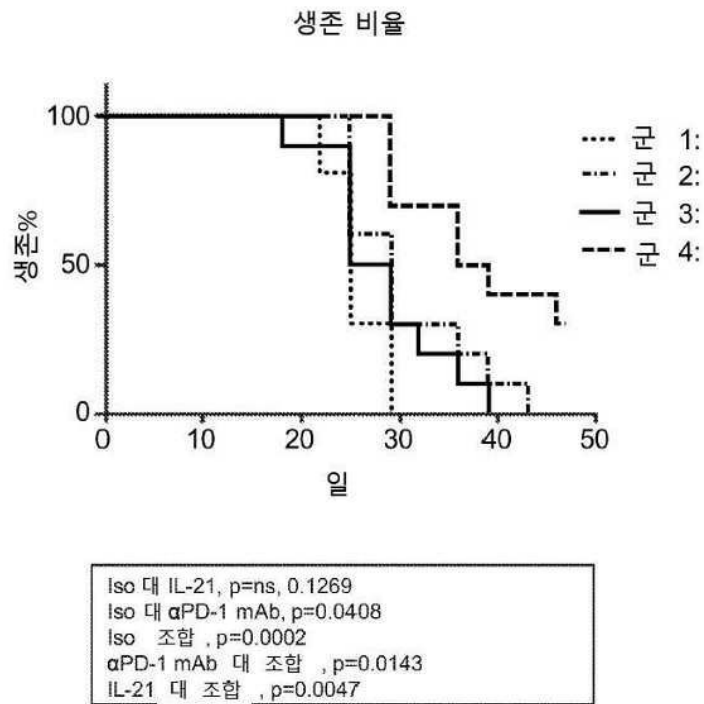
도면1c



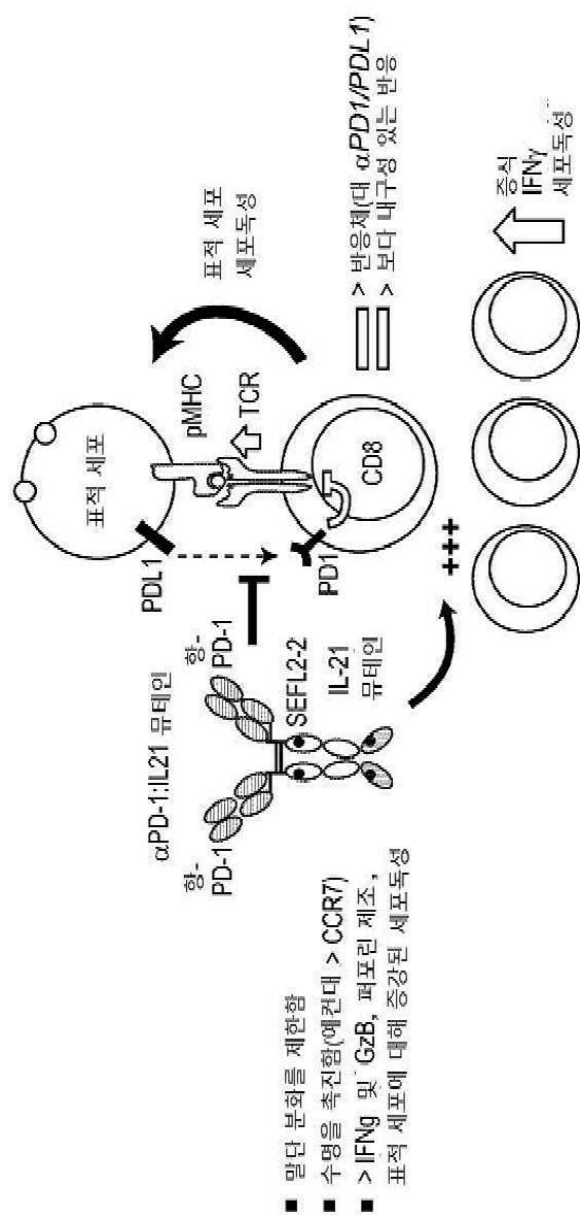
도면1d



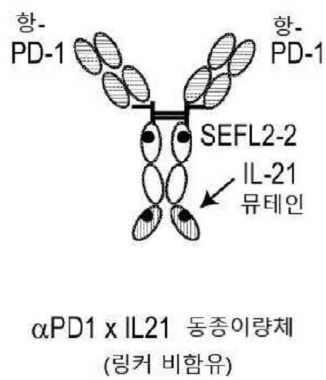
도면2



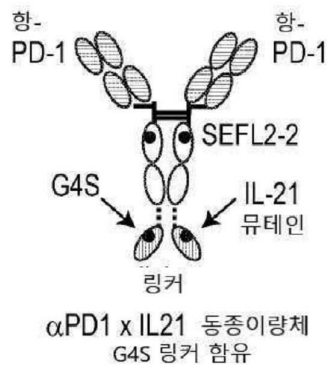
도면3



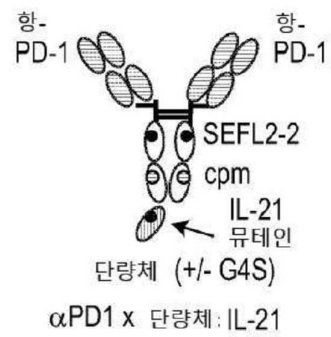
도면4a



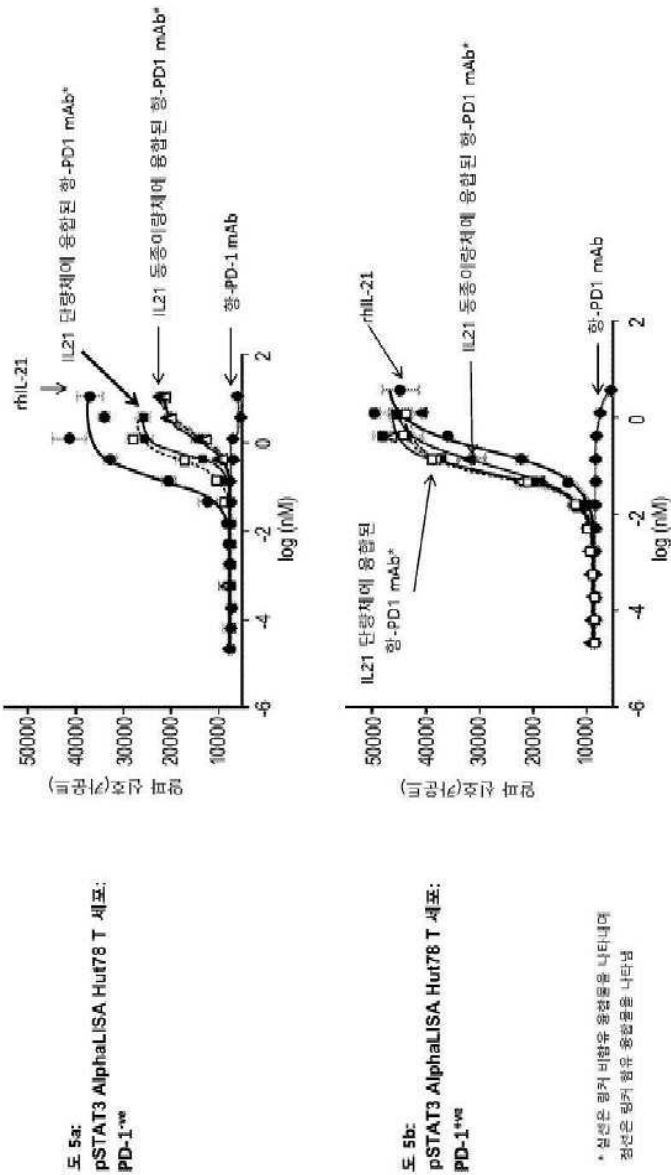
도면4b



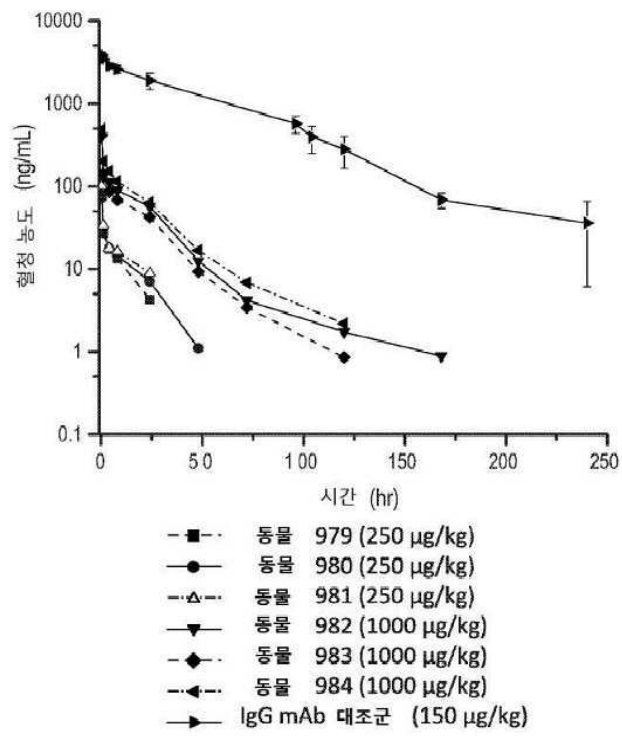
도면4c



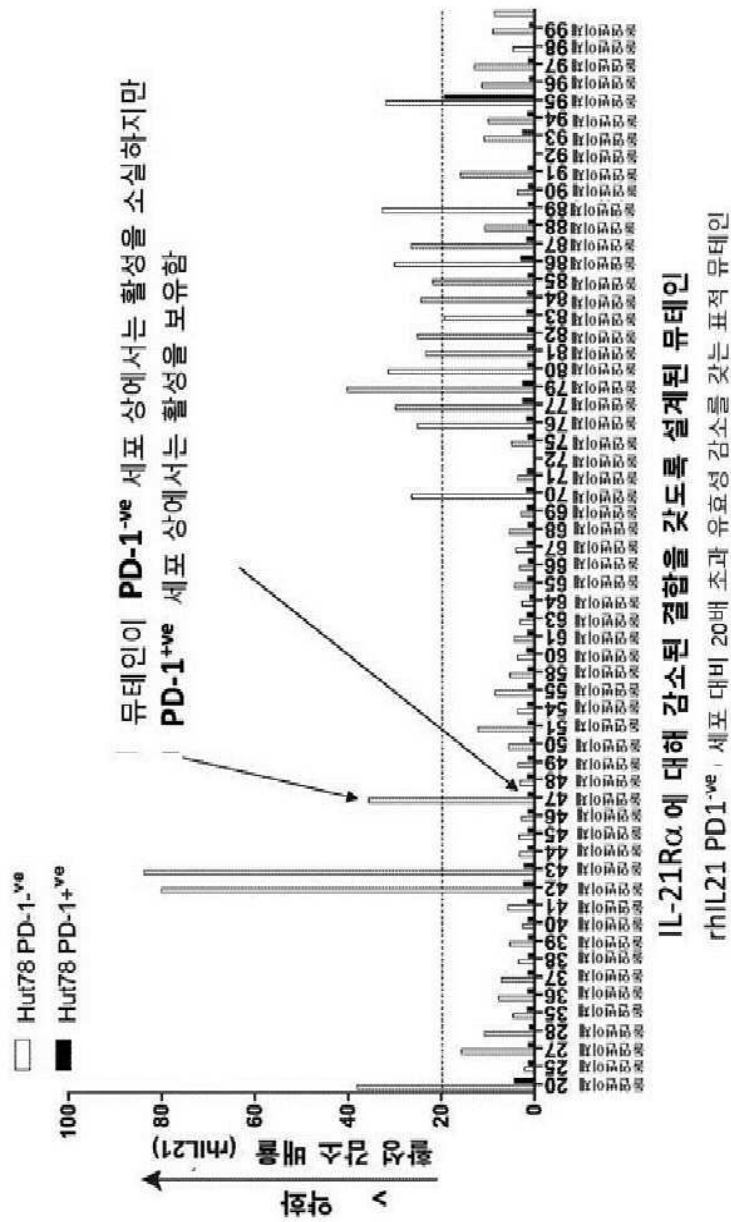
도면5



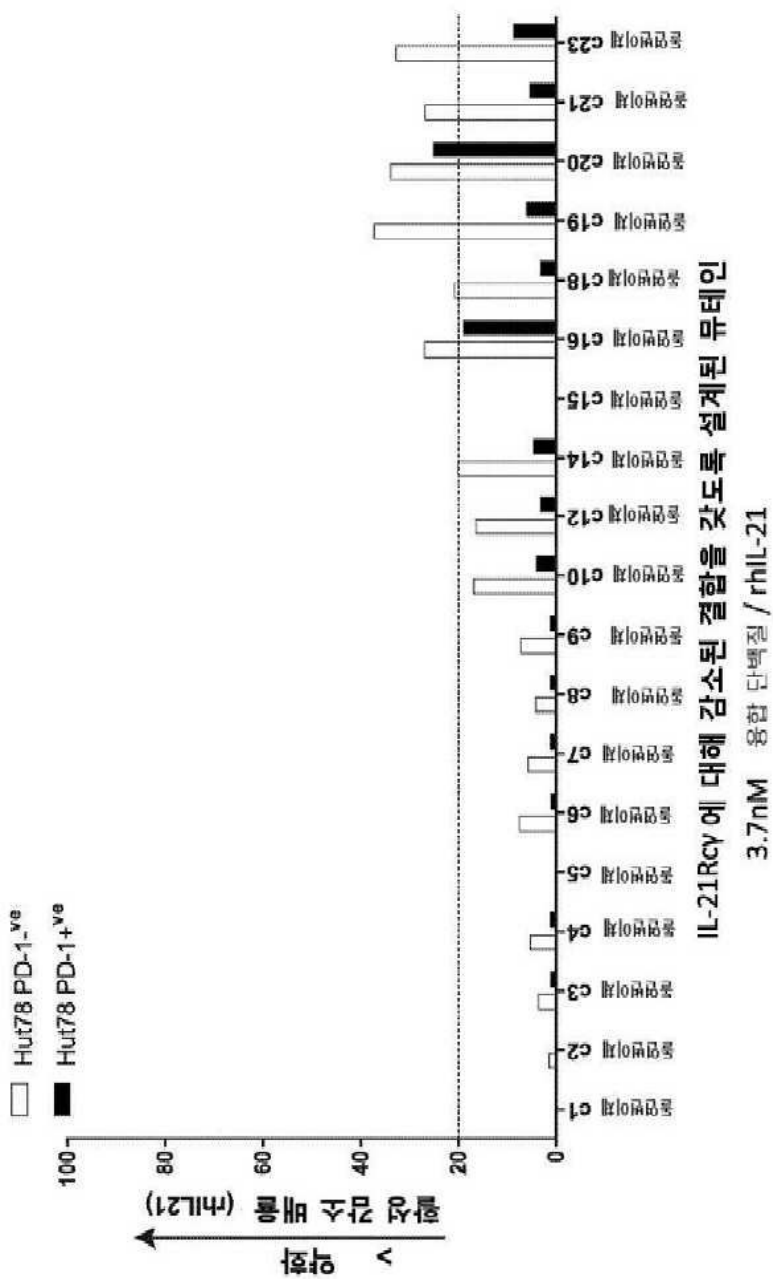
도면6



도면7



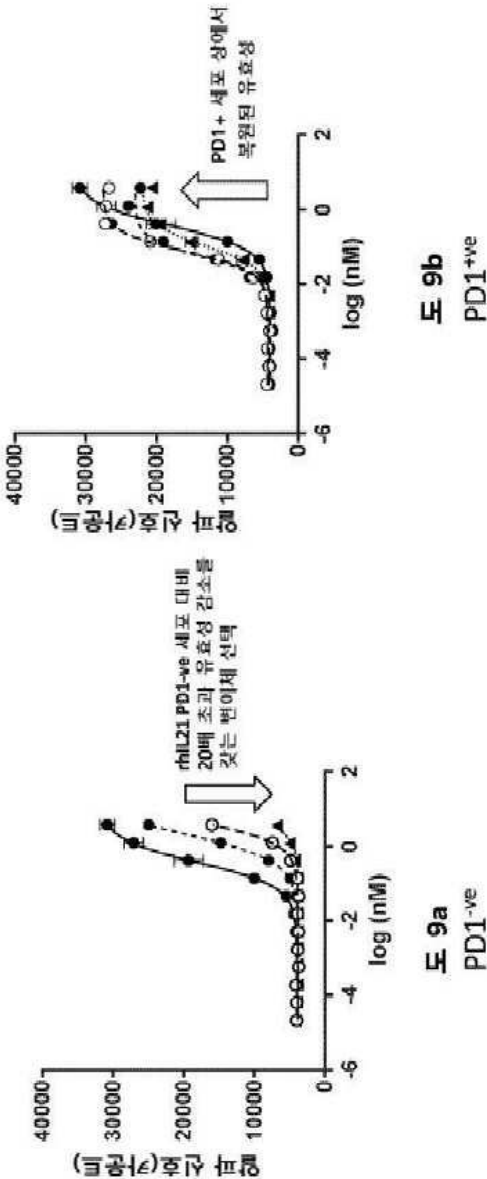
도면8



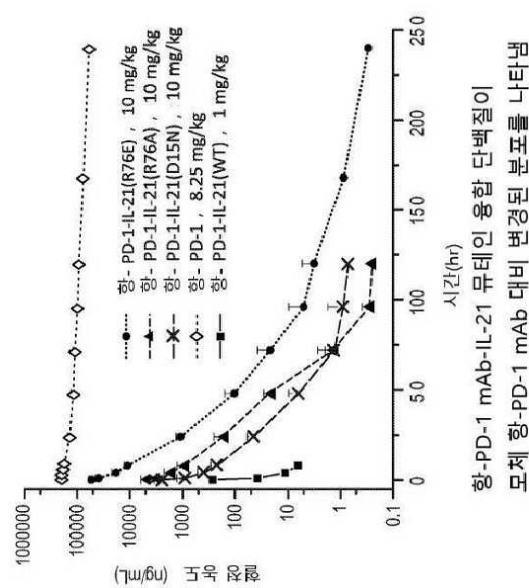
도면9

조건(PD-1^{-ve} 세포 상에서 20배 초과 약화)에 부합하고
표적화를 위해 PD-1에 의존하는 무테인의 확인

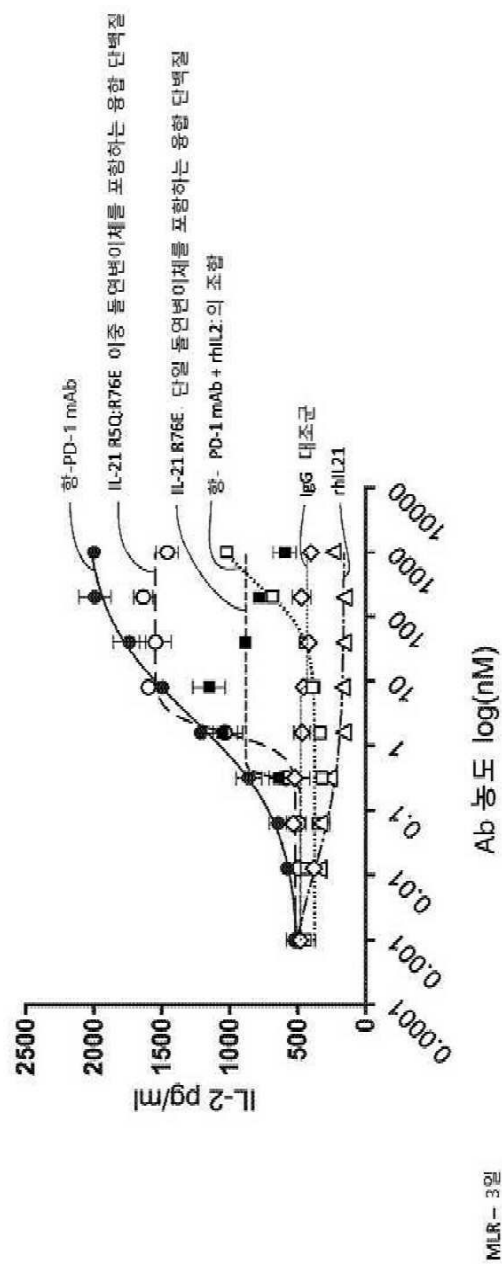
- 인간 IL-21
- PD1 mAb
- PD1 mAb x WT IL-21 (mono)
-▲..... PD1mAb x IL-21 돌연변이체 51



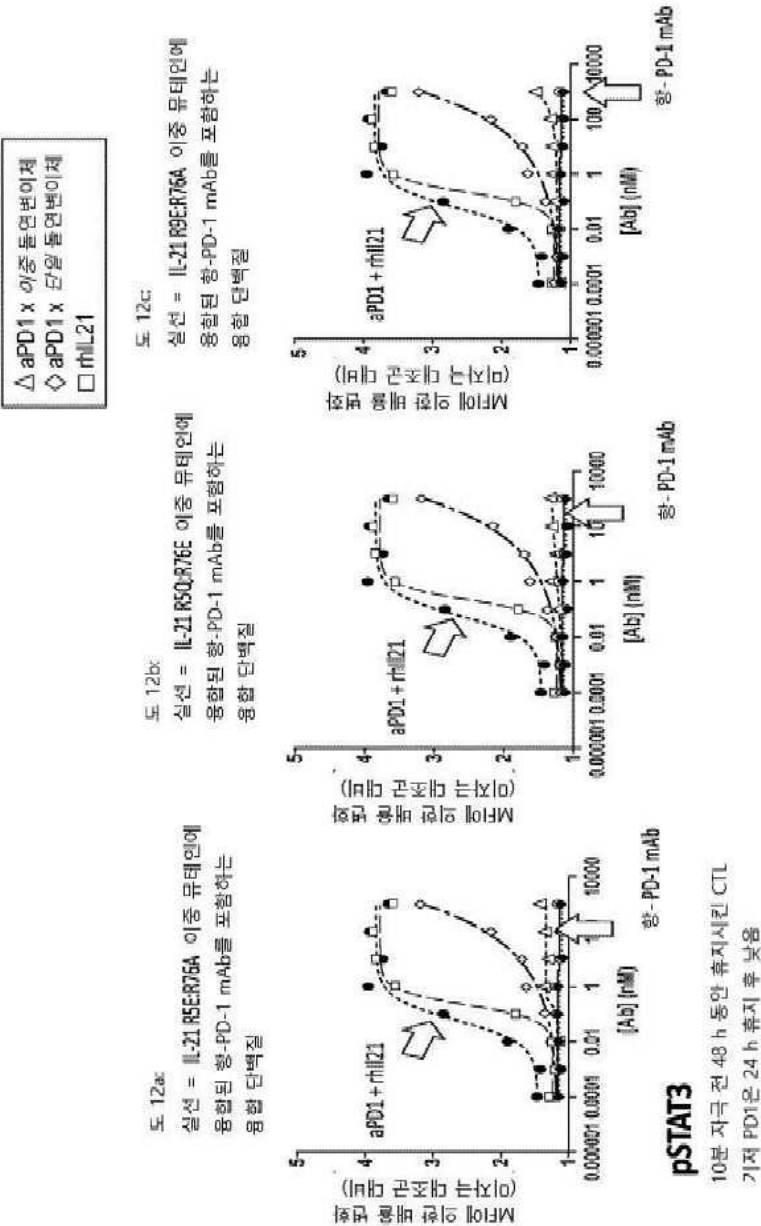
도면10



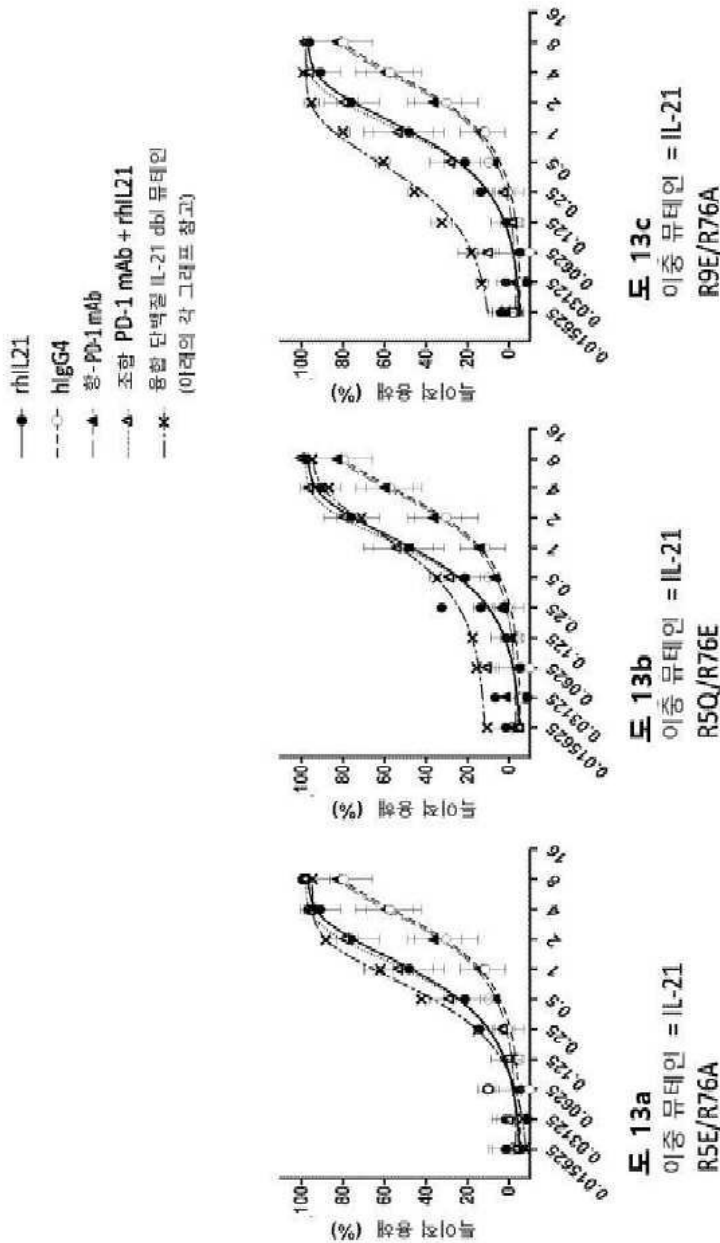
도면11



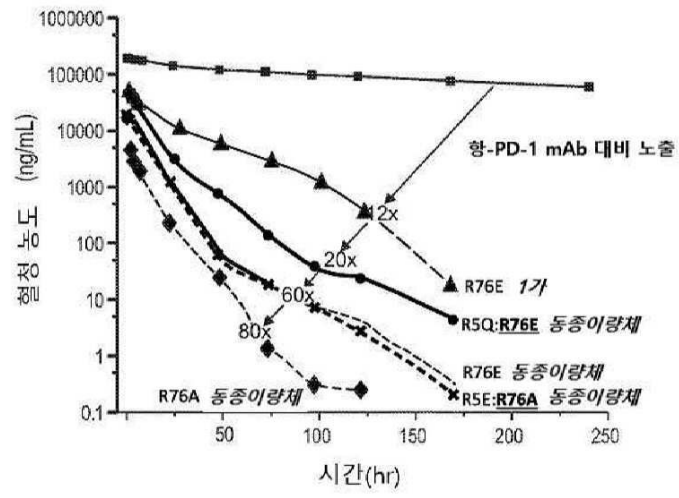
도면12



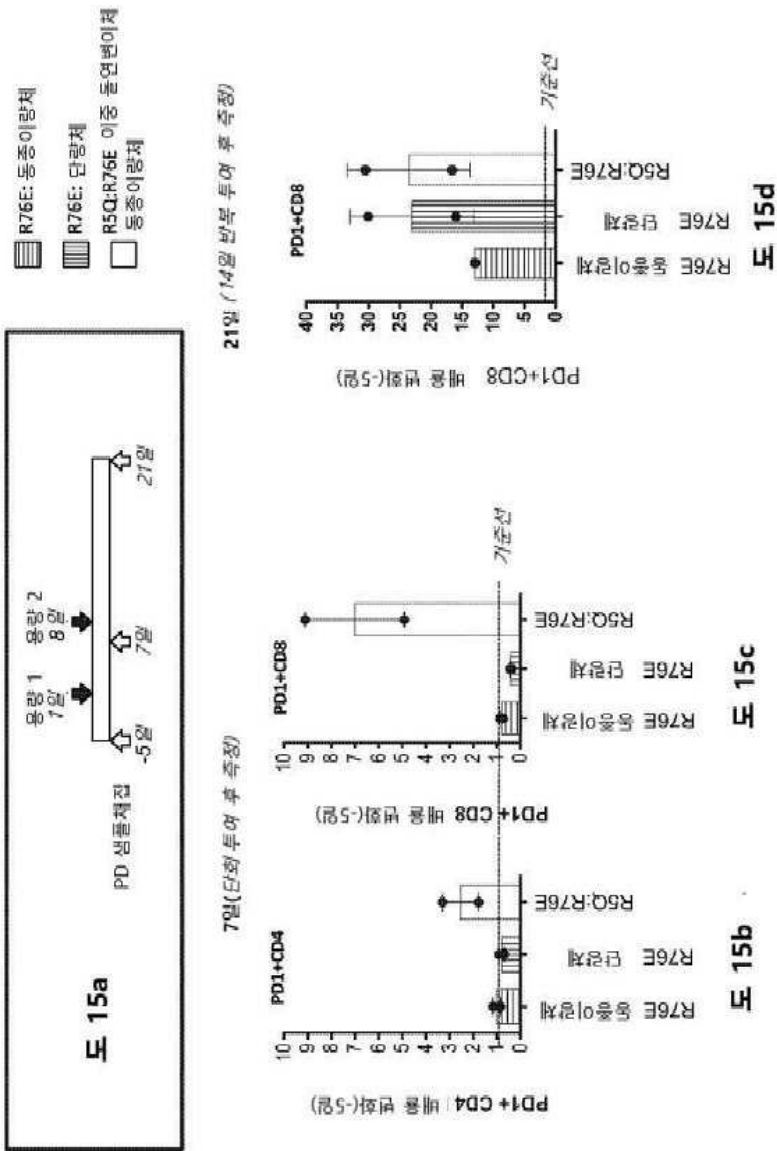
도면13



도면14

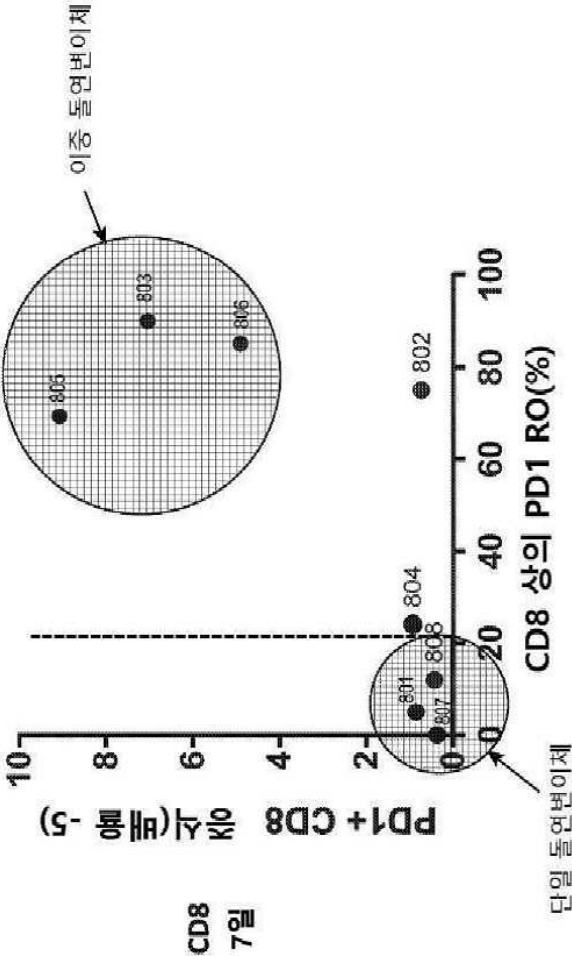


도면15

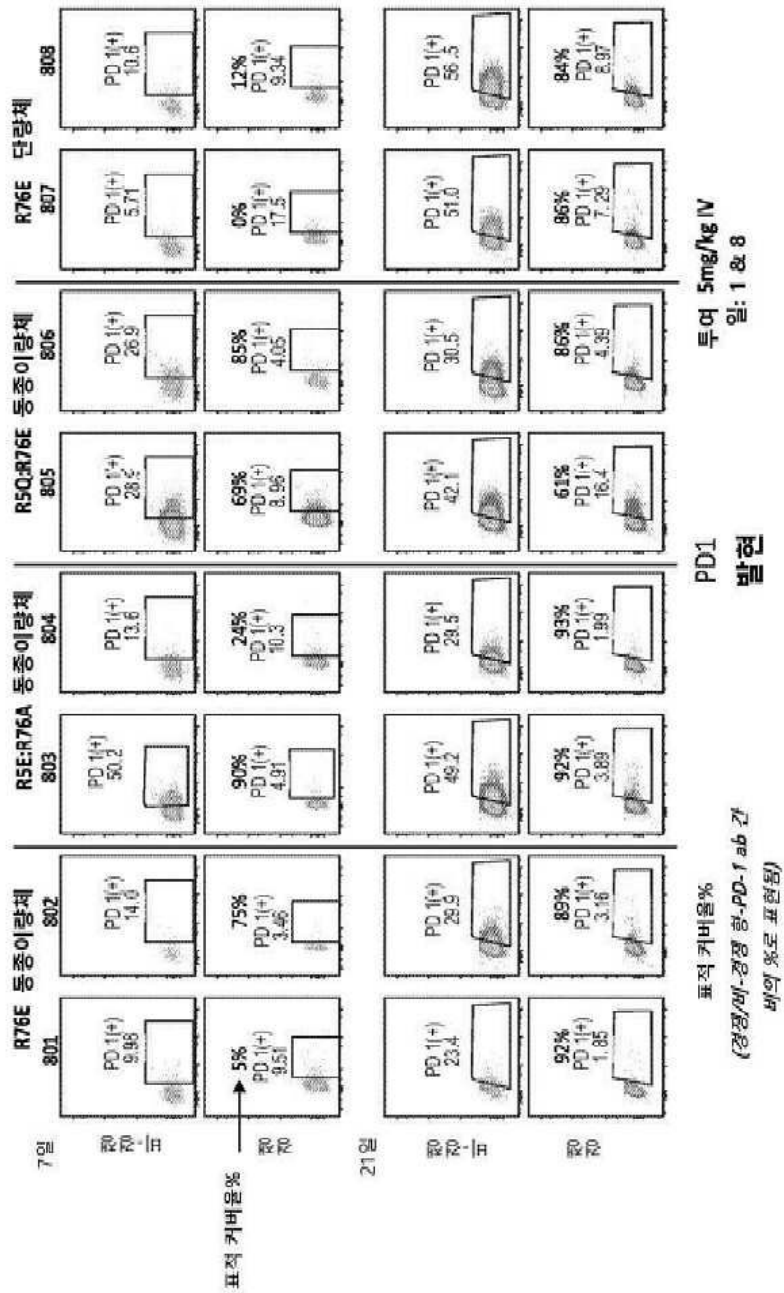


도면16

7일(수용체 점유도 대 PD1+ T 세포 증식)

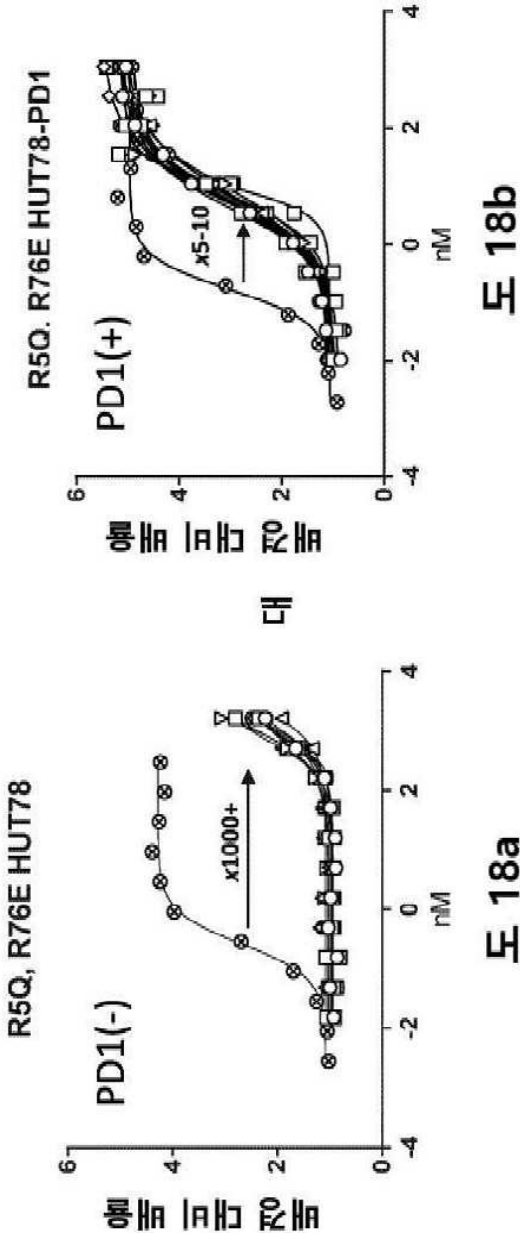


도면17

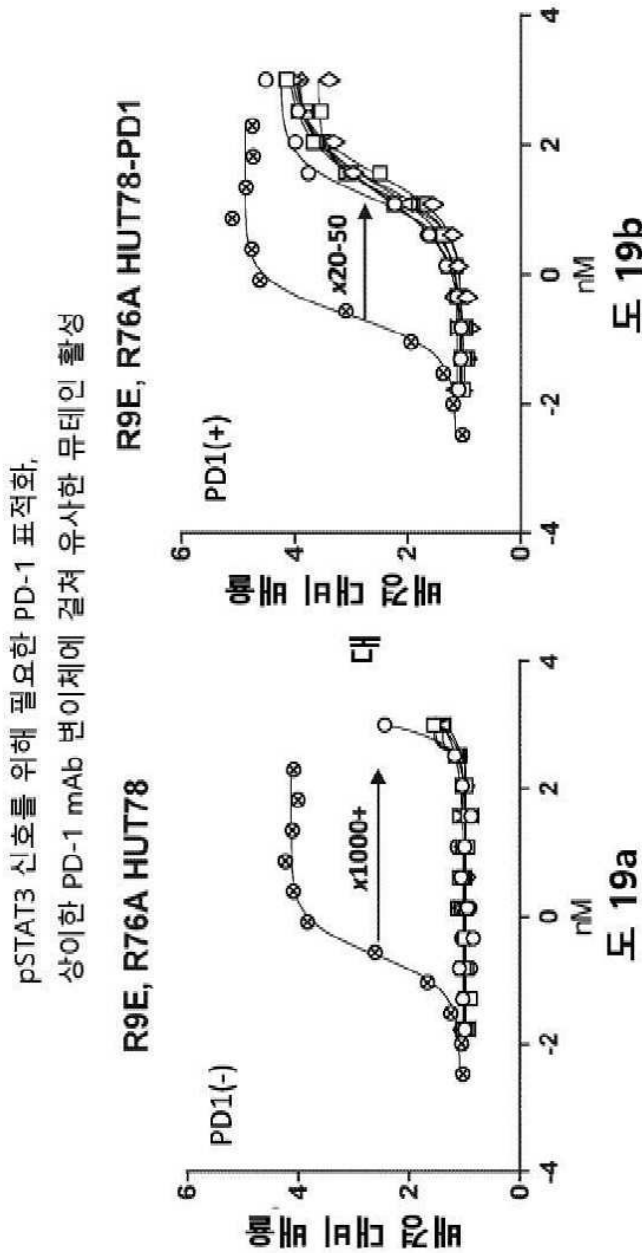


도면18

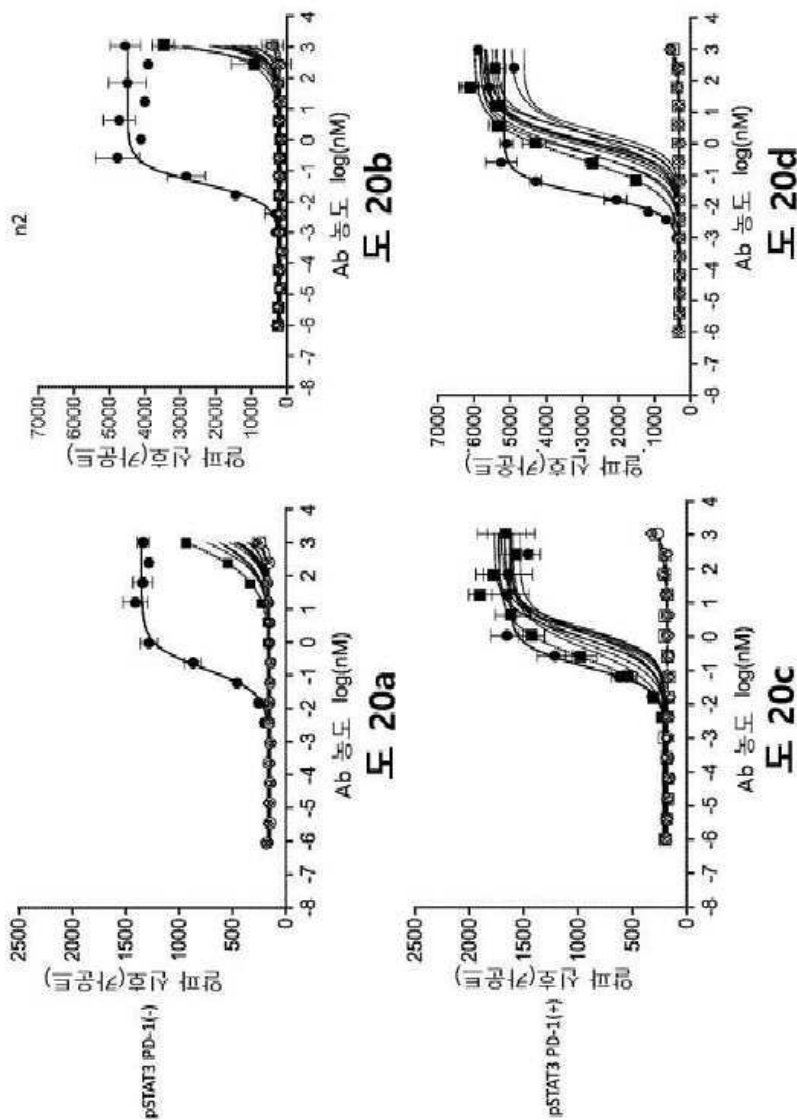
pSTAT3 신호를 위해 필요한 PD-1 표적화, 상이한 PD-1 mAb 변이체에 걸쳐 유사한 무테인 활성화



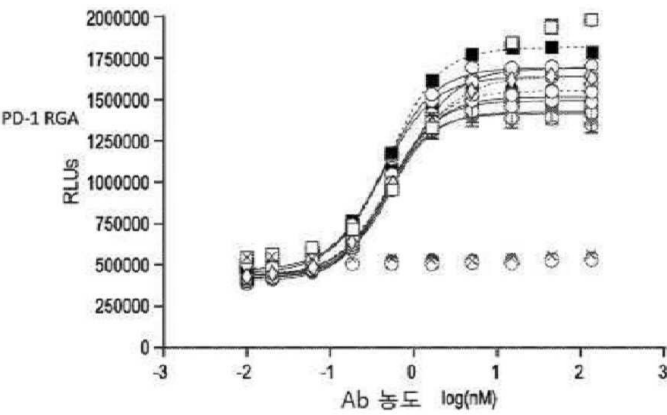
도면19



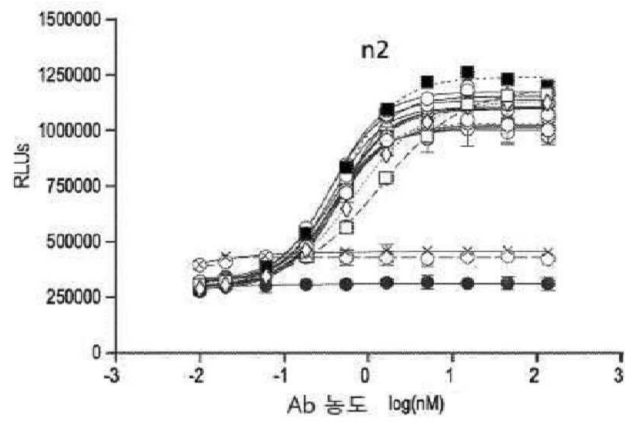
도면20



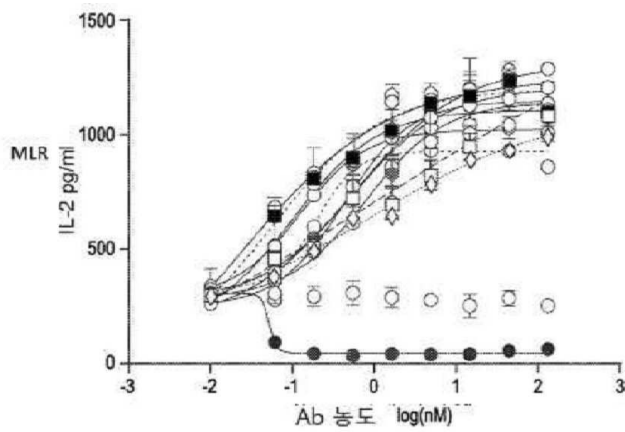
도면21a



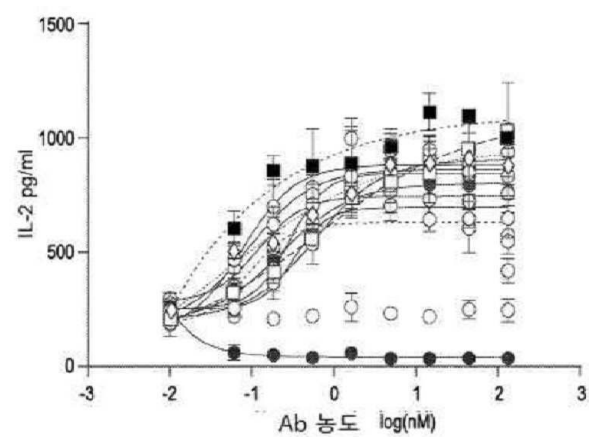
도면21b



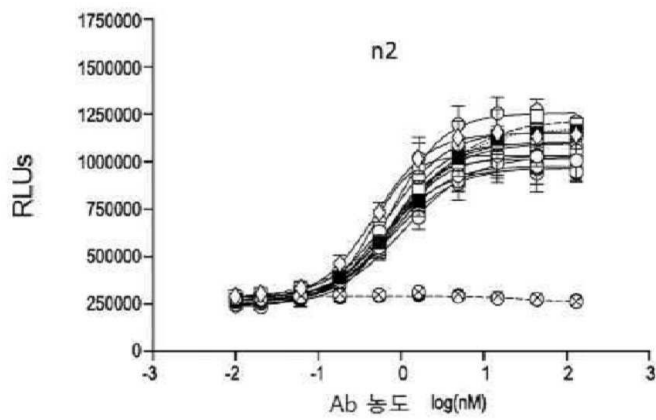
도면21c



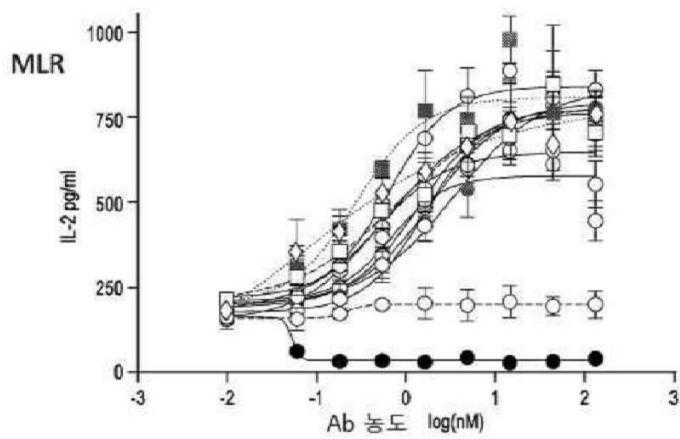
도면21d



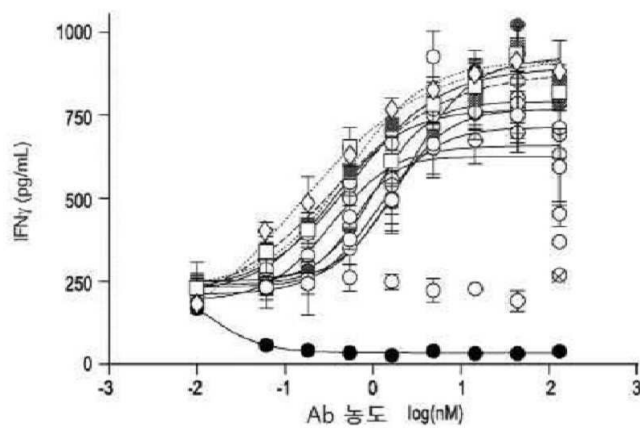
도면23b



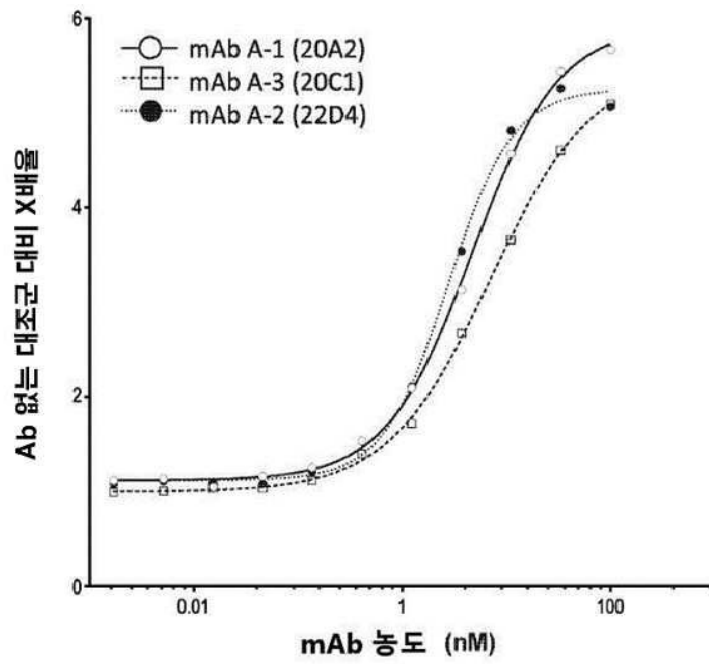
도면23c



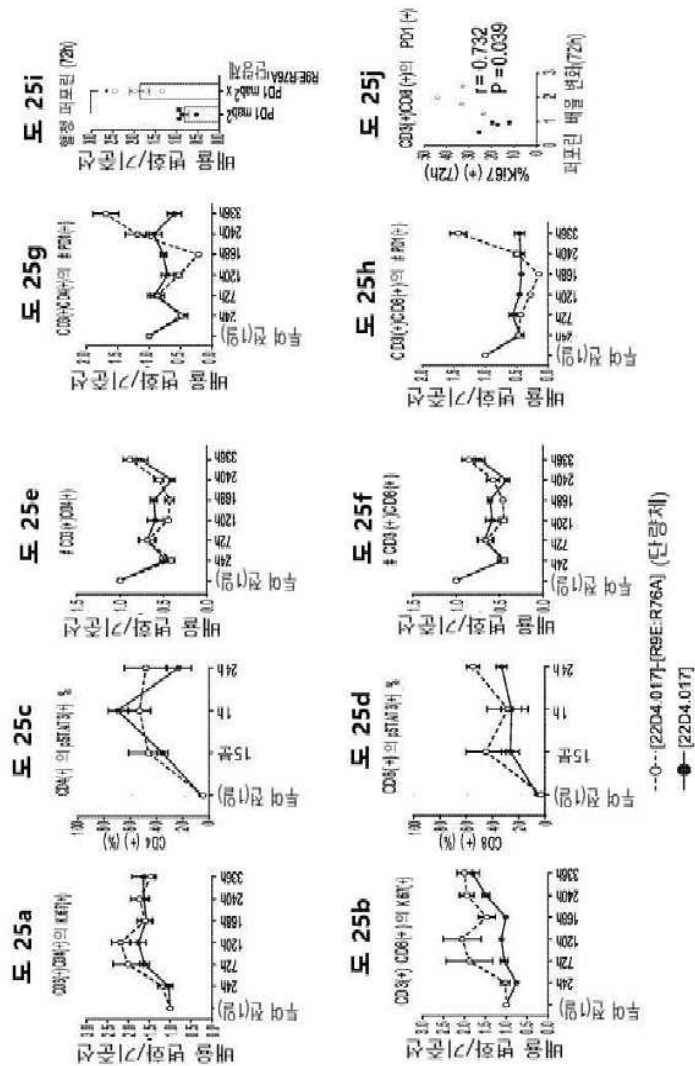
도면23d



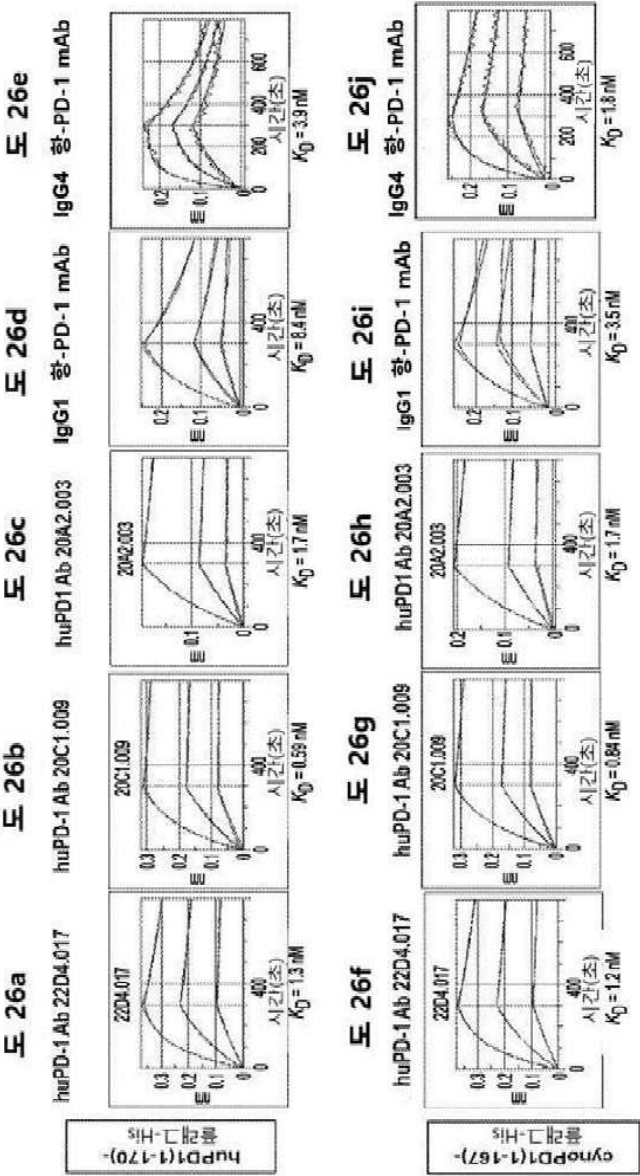
도면24



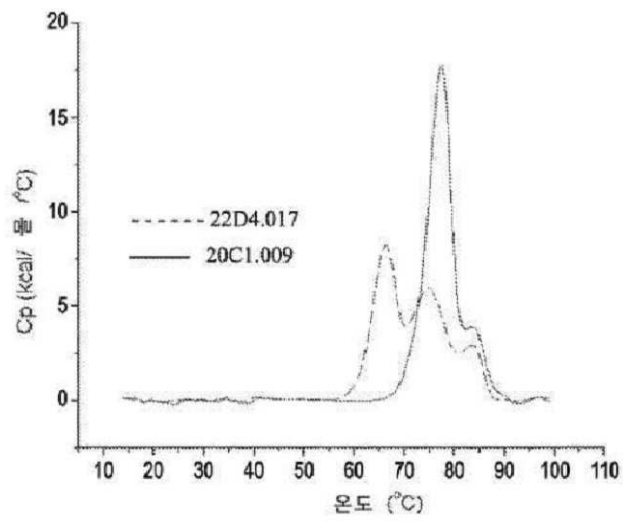
도면25



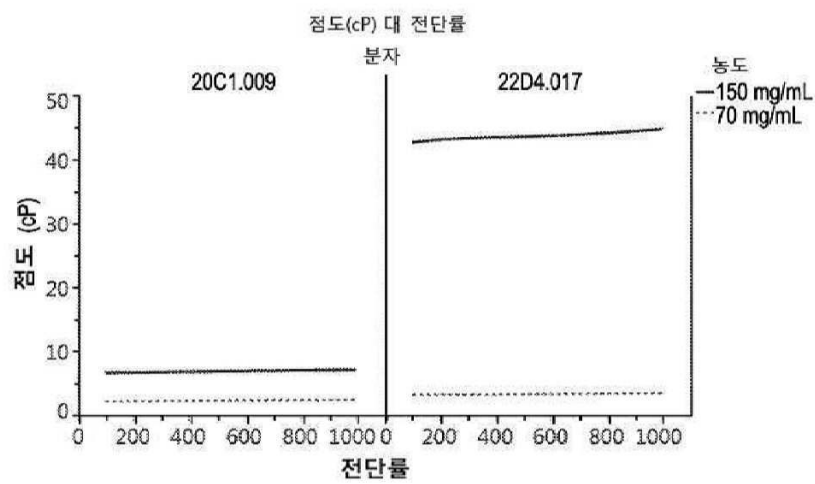
도면26



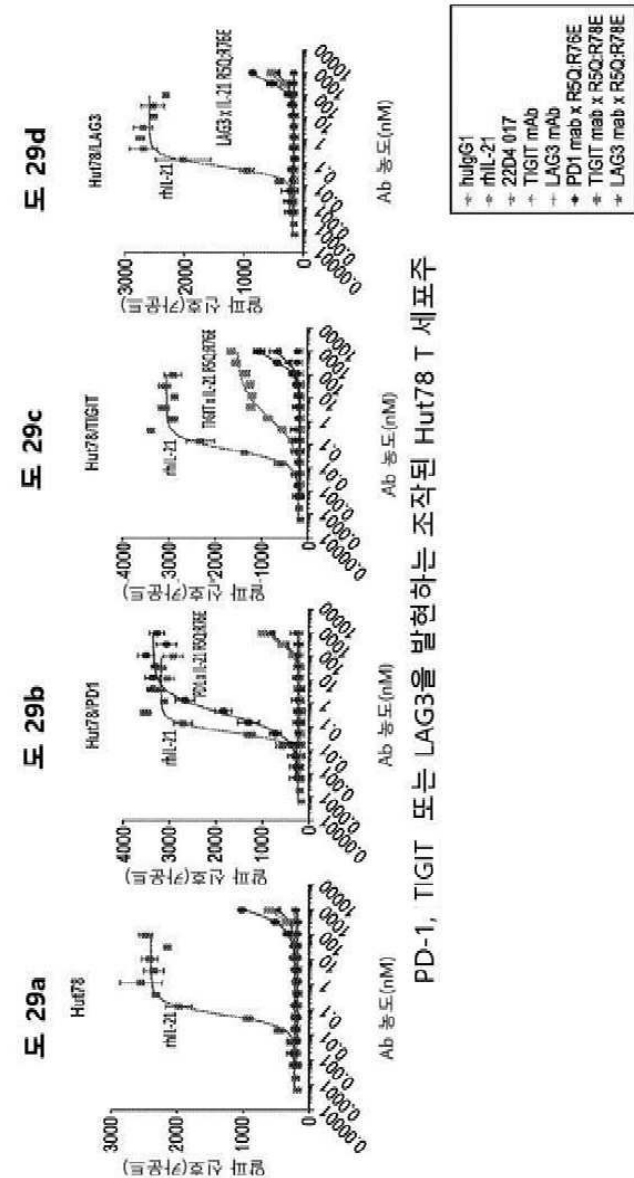
도면27



도면28



도면29



PD-1, TIGIT 또는 LAG3을 발현하는 조작된 Hut78 T 세포주

서열목록

SEQUENCE LISTING

- <110> AMGEN Inc.
- <120> INTERLEUKIN-21 MUTEINS AND METHODS OF TREATMENT
- <130> IPA200079-US
- <150> US 62/540,692
- <151> 2017-08-03
- <150> US 62/616,733
- <151> 2018-01-12

<160> 576

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence a

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 1

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 2

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(9)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(16)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (19)..(19)

<223> XaXaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (23)..(23)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (65)..(66)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (68)..(73)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (75)..(80)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (109)..(110)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (112)..(113)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (116)..(117)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (119)..(120)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (123)..(123)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 2

Gln Gly Gln Asp Xaa His Met Xaa Xaa Met Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa Xaa

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

65	70	75	80
Thr	Asn	Ala	Gly
Arg	Arg	Gln	Lys
His	Arg	Leu	Thr
Cys	Pro	Ser	Cys
85	90	95	
Asp	Ser	Tyr	Glu
Lys	Lys	Pro	Pro
Lys	Glu	Phe	Leu
Xaa	Xaa	Phe	Xaa
100	105	110	
Xaa	Leu	Leu	Xaa
Xaa	Met	Xaa	Xaa
Gln	His	Xaa	Ser
Ser	Ser	Arg	Thr
His	115	120	125
Gly	Ser	Glu	Asp
Ser	130		

<210

> 3

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 3

Gln Gly Gln Asp Xaa His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 4

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 4

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Xaa Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

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

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 5

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 5

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

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

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

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 6

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 6

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Xaa Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 7

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 7

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Xaa Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 8

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (13)..(13)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 8

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Xaa Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 9

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 9

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Xaa Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 10

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 10

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Xaa Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

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

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 11

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (16)..(16)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 11

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Xaa
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

 85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 12

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(19)..(19)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 12

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Xaa Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
 20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130
<210> 13
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (23)..(23)
<223> Xaa is any amino acid
<400> 13

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Xaa Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

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

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 14

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 14

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

130

<210>

> 15

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 15

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 16

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (68)..(68)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 16

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

Arg Ile Ile Xaa Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 17

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (69)..(69)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 17

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

Arg Ile Ile Asn Xaa Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 18

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)..(70)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 18

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 19

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(71)..(71)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 19

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115

120

125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 20

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (72)..(72)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 20

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1

5

10

15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20

25

30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35

40

45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50

55

60

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

65

70

75

80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85

90

95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100

105

110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115

120

125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 21

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 21

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Xaa Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 22

<400> 22

000

<210> 23

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 23

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 24

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 24

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Xaa Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 25

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 25

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 26

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (78)..(78)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 26

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 27

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222>

(79)..(79)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 27

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 28

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (80)..(80)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 28

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 29

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (109)..(109)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 29

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Xaa Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 30

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (110)..(110)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 30

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Xaa Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 31

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (112)..(112)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 31

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

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

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Xaa
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 32

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (113)..(113)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 32

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

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

Xaa Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 33

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (116)..(116)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 33

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Xaa Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130
<210> 34
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222>
(117)..(117)
<223> Xaa is any amino acid
<400> 34
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Xaa Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 35

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (119)..(119)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 35

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Xaa His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 36

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (120)..(120)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 36

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile Xaa Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 37

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (123)..(123)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 37

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

 100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Xaa Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 38

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, Q, S, T, V or Y

<400> 38

Gln Gly Gln Asp Xaa His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210

> 39

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (8)..(8)

<223> Xaa is A, D, E, G, N, or S

<400> 39

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

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 40

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is A, D, E, G, H, I K, L, M, N, Q, S, T, V or Y

<400> 40

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Xaa Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 41

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (11)..(11)

<223> Xaa is D or S

<400> 41

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Xaa Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 42

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (12)..(12)

<223> Xaa is A, D, E, N, S, T, or V

<400> 42

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Xaa Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 43

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Polypeptide

<400> 43

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Asp Ile Asp Ile
1 5 10 15

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

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

Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 44

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (14)..(14)

<223> Xaa is A, D or S

<400> 44

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

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 45

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is A, E, I, M, N, Q, S, T, or V

<400> 45

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Xaa Ile

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

65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130
<210
> 46
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (16)..(16)
<223> Xaa is D or E
<400> 46
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Xaa
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 47

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 47

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Asp Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 48

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 48

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

130

<210

> 49

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (65)..(65)

<223> Xaa is D, G, or P

<400> 49

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

35

40

45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Xaa Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 50

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (66)..(66)

<223> Xaa is D, G, or P

<400> 50

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
 20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60

Arg Xaa Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 51

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<400> 51

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

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

Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 52

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (69)..(69)

<223> Xaa is D, G, or P

<400> 52

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

Arg Ile Ile Asn Xaa Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 53

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)..(70)

<223> Xaa is E, G, P, Y, or T

<400> 53

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Xaa Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 54

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic Polypeptide

<400> 54

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

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

Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 55

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (72)..(72)

<223> Xaa is D, G, P, or A

<400> 55

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

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Xaa Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 56

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is A, D, E, G, H, I, N, P, Q, S or V

<400> 56

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Xaa Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 57

<400> 57

000

<210> 58

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (75)..(75)

<223> Xaa is D, G, or P

<400> 58

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 59

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is A, D, E, G, H, I, K, L, M, N, P, Q, S, T, V, or Y

<400> 59

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 60

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (77)..(77)

<223> Xaa is D, G, or P

<400> 60

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 61

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 61

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45
 Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Asp Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 62

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 62

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130
<210
> 63
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (80)..(80)
<223> Xaa is G or P
<400> 63
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Xaa
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 64

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 64

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Lys Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 65

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 65

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Asp Phe Lys
 100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210

> 66

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 66

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

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

 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 67

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 67

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

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

 100 105 110
 Lys Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 68

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (116)..(116)

<223> Xaa is A, D, E, I, K, L, M, N, S, T or V

<400> 68

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

130

<210

> 69

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 69

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Asp Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 70

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (119)..(119)

<223> Xaa is A, D, E, M, N, Q, S or T

<400> 70

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Xaa His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 71

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 71

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile Asp Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210

> 72

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 72

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

50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Asp Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 73

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 73

Gln Gly Gln Asp Ala His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 74

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 74

Gln Gly Gln Asp Asp His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 75

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 75

Gln Gly Gln Asp Glu His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210

> 76

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 76

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

50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 77

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 77

Gln Gly Gln Asp His His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 78

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 78

Gln Gly Gln Asp Ile His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 79

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 79

Gln Gly Gln Asp Lys His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210

> 80

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 80

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

50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 81

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 81

Gln Gly Gln Asp Met His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 82

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 82

Gln Gly Gln Asp Asn His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 83

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 83

Gln Gly Gln Asp Gln His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210

> 84

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 84

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

50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 85

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 85

Gln Gly Gln Asp Thr His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 86

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 86

Gln Gly Gln Asp Val His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 87

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 87

Gln Gly Gln Asp Tyr His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210

> 88

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 88

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

50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 89

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 89

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Asp Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 90

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 90

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Glu Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 91

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 91

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Gly Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210
 > 92
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 92
 Gln Gly Gln Asp Arg His Met Asn Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
 20 25 30
 Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45
 Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 93

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 93

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ser Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 94

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 94

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Ala Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 95

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 95

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Asp Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210
 > 96
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 96
 Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
 20 25 30
 Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45
 Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 97

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 97

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Gly Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 98

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 98

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile His Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 99

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 99

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Ile Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210
 > 100
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 100
 Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Lys Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
 20 25 30
 Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45
 Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 101

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 101

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Leu Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 102

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 102

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Met Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 103

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 103

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Asn Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210
 > 104
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 104
 Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Gln Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
 20 25 30
 Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45
 Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 105

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 105

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Ser Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 106

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 106

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Thr Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 107

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 107

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Val Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210
 > 108
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 108
 Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Tyr Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
 20 25 30
 Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45
 Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 109

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 109

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Asp Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 110

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 110

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Ser Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 111

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 111

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Ala Leu Ile Asp Ile

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

85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210
 > 112
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 112
 Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Asp Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
 20 25 30
 Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45
 Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 113

<400> 113

000

<210> 114

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 114

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ala Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 115

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 115

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Asp Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 116

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 116

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ser Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 117

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 117

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

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 118

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 118

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Glu Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 119

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 119

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Ile Ile

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210

> 120

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 120

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

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 121

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 121

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 122

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 122

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Gln Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 123

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 123

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Ser Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 124

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 124

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Val Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 125

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 125

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 126

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 126

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Glu

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 127

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 127

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

65	70	75	80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys			
85	90	95	
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys			
100	105	110	
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His			
115	120	125	
Gly Ser Glu Asp Ser			
130			

<210

> 128

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 128

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

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 129

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 129

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 130

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 130

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 131

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 131

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 132

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 132

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 133

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 133

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 134

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 134

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 135

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 135

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

65	70	75	80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys			
85	90	95	
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys			
100	105	110	
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His			
115	120	125	
Gly Ser Glu Asp Ser			
130			

<210

> 136

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 136

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

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 137

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 137

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 138

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 138

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 139

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 139

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 140

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 140

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 141

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 141

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 142

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 142

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 143

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 143

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 144

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 144

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 145

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 145

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 146

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 146

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 147

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 147

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 148

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 148

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 149

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 149

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

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 150
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 150
 Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 151
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 151

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

<210

> 152

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 152

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

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 153

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 153

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 154

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 154

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 155

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 155

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 156

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 156

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 157

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 157

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 158

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 158

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 159

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 159

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 160

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 160

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 161

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 161

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 162

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 162

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 163

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 163

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 164

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 164

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 165

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 165

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 166

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 166

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 167

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 167

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 168

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 168

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 169

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 169

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 170

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 170

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 171

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 171

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 172

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 172

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 173

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 173

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 174

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 174

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 175

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 175

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 176

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 176

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 177

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 177

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 178

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 178

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 179

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 179

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

65	70	75	80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys			
85	90	95	
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys			
100	105	110	
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His			
115	120	125	
Gly Ser Glu Asp Ser			
130			

<210

> 180

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 180

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

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 181

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 181

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 182

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 182

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Glu Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 183

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 183

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

65	70	75	80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys			
85	90	95	
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys			
100	105	110	
Ser Leu Leu Ile Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His			
115	120	125	
Gly Ser Glu Asp Ser			
130			

<210

> 184

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 184

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

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 185

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 185

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 186

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 186

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Met Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 187

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 187

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Asn Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 188

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 188

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 189

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 189

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 190

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 190

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Val Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 191

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 191

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ala His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 192

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 192

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 193

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 193

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

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

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 194

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 194

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Met His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 195

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 195

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Asn His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 196

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 196

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 197

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 197

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

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

115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 198
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 198
 Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Thr His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130
 <210> 199
 <211> 133
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <220><221> MISC_FEATURE

<222

> (15)..(15)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)..(70)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 199

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Xaa Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 200

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (71)..(71)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 200

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Xaa Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 201

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (72)..(72)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 201

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Xaa Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 202

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (15)..(15)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 202

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Xaa Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Xaa Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130
<210> 203
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (71)..(71)
<223> Xaa is any amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (73)..(73)
<223> Xaa is any amino acid
<400> 203
Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

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

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 204

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (72)..(73)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 204

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

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

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 205

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)..(70)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (73)..(73)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 205

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
 85 90 95
 Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
 100 105 110
 Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
 Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210

> 206

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (71)..(71)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 206

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
 1 5 10 15
 Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
 20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
 35 40 45
 Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
 50 55 60
 Arg Ile Ile Asn Val Ser Xaa Lys Lys Leu Lys Xaa Lys Pro Pro Ser
 65 70 75 80
 Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85

90

95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100

105

110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115

120

125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 207

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (72)..(72)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 207

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1

5

10

15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20

25

30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35

40

45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50

55

60

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

65

70

75

80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85

90

95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130
<210> 208
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (73)..(73)
<223> Xaa is any amino acid
<220><221> MISC_FEATURE
<222> (76)..(76)
<223> Xaa is any amino acid
<400> 208

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Xaa Leu Lys Xaa Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 209

<400> 209

000

<210> 210

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 210

Gln Gly Gln Asp Xaa His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 211

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 211

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Xaa Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 212

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (70)..(70)

<223> Xaa is any amino acid

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is any amino acid

<400> 212

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 213

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 213

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asn Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Thr Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 214

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 214

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asn Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 215
<211> 133
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 215

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

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Ala Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130
<210> 216

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 216

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asn Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Ala Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130
<210> 217

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 217

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Leu Lys Gln Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 218

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 218

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

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

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 219

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 219

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

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Thr Ile Lys Gln Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 220

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is A, D, or E

<400> 220

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Leu Lys Lys Leu Lys Xaa Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 221

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is A, D, or E

<400> 221

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Ala Lys Leu Lys Xaa Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 222

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is A, D, or E

<400> 222

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Ala Leu Lys Xaa Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 223

<400> 223

000

<210> 224

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (5)..(5)

<223> Xaa is A, E, or Q

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is A or E

<400> 224

Gln Gly Gln Asp Xaa His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 225

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (9)..(9)

<223> Xaa is A or E

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is A or E

<400> 225

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Xaa Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 226

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<220><221> MISC_FEATURE

<222> (76)..(76)

<223> Xaa is A, D, or E

<400> 226

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 227

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 227

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 228

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 228

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Leu Lys Lys Leu Lys Asp Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 229

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<

220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 229

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 230

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 230

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

 100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 231

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 231

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 232

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 232

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Ala Lys Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 233

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 233

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 234

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 234

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 235

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 235

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 236

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 236

Gln Gly Gln Asp Ala His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 237

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 237

Gln Gly Gln Asp Ala His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 238

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 238

Gln Gly Gln Asp Glu His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

 100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 239

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 239

Gln Gly Gln Asp Glu His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 240

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 240

Gln Gly Gln Asp Gln His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 241

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 241

Gln Gly Gln Asp Gln His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 242

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 242

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Ala Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

 100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 243

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 243

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Ala Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 244

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 244

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 245

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 245

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 246

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 246

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

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

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

 100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 247

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 247

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 248

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 248

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30
Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45
Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60
Arg Ile Ile Asn Val Thr Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 249

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 249

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Asp Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 250

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 250

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Glu Leu Ile Asp Ile

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

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

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
130

<210> 251

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 251

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Asn Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 252

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 252

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Ser Leu Ile Asp Ile

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210

> 253

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 253

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Thr Leu Ile Asp Ile

1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser

35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 254

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 254

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Val Leu Ile Asp Ile

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

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

 100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His
 115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser
 130

<210> 255

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 255

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile
1 5 10 15
Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu

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

65 70 75 80
Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys

85 90 95
Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys

100 105 110
Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125
Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 256

<211> 519

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 256

Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys

1 5 10 15
Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp

20 25 30
Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu

35 40 45
His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met

50 55 60
Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr

65 70 75 80
Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala

85 90 95
Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val Thr Phe Ser

100 105 110
Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp Pro Ala Phe

115 120 125
Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg Asn Arg

130	135	140	
Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp			
145	150	155	160
Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser			
	165	170	175
Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln			
	180	185	190
Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser			
	195	200	205
Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn Pro His Leu Leu Leu Leu Leu Leu			
	210	215	220
Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala Phe Trp Ser Leu Lys Thr His Pro			
225	230	235	240
Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Val Pro Ser Pro Glu Arg			
	245	250	255
Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly Cys Ser Gly Asp Phe Lys Lys Trp			
	260	265	270
Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser Ser Leu Glu Leu Gly Pro Trp Ser			
	275	280	285
Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu Val Tyr Ser Cys His Pro Pro Arg			
	290	295	300
Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu Thr Glu Leu Gln Glu Pro Ala Glu			
305	310	315	320
Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro Lys Pro Ser Phe Trp Pro Thr Ala			
	325	330	335
Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp Arg Pro Tyr			
	340	345	350
Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Leu Asp Ala Glu Gly Pro			
	355	360	365
Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro Ala Leu Asp			
	370	375	380

Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser Pro Gly Leu Glu Asp Pro Leu Leu

385 390 395 400

Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser Cys Gly Cys Val Ser Ala Gly Ser

405 410 415

Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp Arg Leu Lys Pro

420 425 430

Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp Ala Gly Gly Leu Pro Trp Gly Gly

435 440 445

Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser Pro Leu Ala

450 455 460

Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Val Gly Ser Asp Cys

465 470 475 480

Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr Ser Pro Gly Asp Glu Gly Pro

485 490 495

Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val Val Ile Pro Pro Pro Leu Ser

500 505 510

Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser

515

<210> 257

<211> 347

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 257

Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly Asn Glu Asp Thr Thr Ala

1 5 10 15

Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp Ser Leu Ser Val Ser Thr

20 25 30

Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val Phe Asn Val Glu Tyr Met

35 40 45

Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro Gln Pro Thr Asn Leu Thr

50	55	60	
Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn Asp Lys Val Gln Lys Cys			
65	70	75	80
Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr Ser Gly Cys Gln Leu Gln			
85	90	95	
Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe Val Val Gln Leu Gln Asp			
100	105	110	
Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln Met Leu Lys Leu Gln Asn			
115	120	125	
Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu Thr Leu His Lys Leu Ser			
130	135	140	
Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn Arg Phe Leu Asn His Cys			
145	150	155	160
Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp Trp Asp His Ser Trp Thr			
165	170	175	
Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe Ser Leu Pro Ser Val Asp			
180	185	190	
Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg Ser Arg Phe Asn Pro Leu			
195	200	205	
Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp Ser His Pro Ile His Trp			
210	215	220	
Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe Leu Phe Ala Leu Glu Ala			
225	230	235	240
Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu Ile Ile Ser Leu Leu Cys			
245	250	255	
Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro Arg Ile Pro Thr Leu Lys			
260	265	270	
Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His Gly Asn Phe Ser Ala Trp			
275	280	285	
Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser Leu Gln Pro Asp Tyr Ser			
290	295	300	

Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro Pro Lys Gly Gly Ala Leu

305 310 315 320

Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn Gln His Ser Pro Tyr Trp

325 330 335

Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu Thr

340 345

<210> 258

<211> 160

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 258

Met Arg Ser Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met

1 5 10 15

Val Ile Phe Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln

20 25 30

Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln

35 40 45

Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro

50 55 60

Glu Asp Val Glu Thr Asn Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys

65 70 75 80

Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn

85 90 95

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

100 105 110

Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu

115 120 125

Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Ser Leu Leu Gln Lys

130 135 140

Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

145 150 155 160

<210> 259

<211> 152

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 259

Met Arg Ser Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met

1 5 10 15

Val Ile Phe Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser Gln Gly Gln

20 25 30

Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln

35 40 45

Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro

50 55 60

Glu Asp Val Glu Thr Asn Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys

65 70 75 80

Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn

85 90 95

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

100 105 110

Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu

115 120 125

Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln

130 135 140

Lys Val Ser Thr Leu Ser Phe Ile

145 150

<210> 260

<211> 29

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 260

Met Arg Ser Ser Pro Gly Asn Met Glu Arg Ile Val Ile Cys Leu Met

1 5 10 15

Val Ile Phe Leu Gly Thr Leu Val His Lys Ser Ser Ser

20 25

<210> 261

<211> 519

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 261

Cys Pro Asp Leu Val Cys Tyr Thr Asp Tyr Leu Gln Thr Val Ile Cys

1 5 10 15

Ile Leu Glu Met Trp Asn Leu His Pro Ser Thr Leu Thr Leu Thr Trp

20 25 30

Gln Asp Gln Tyr Glu Glu Leu Lys Asp Glu Ala Thr Ser Cys Ser Leu

35 40 45

His Arg Ser Ala His Asn Ala Thr His Ala Thr Tyr Thr Cys His Met

50 55 60

Asp Val Phe His Phe Met Ala Asp Asp Ile Phe Ser Val Asn Ile Thr

65 70 75 80

Asp Gln Ser Gly Asn Tyr Ser Gln Glu Cys Gly Ser Phe Leu Leu Ala

85 90 95

Glu Ser Ile Lys Pro Ala Pro Pro Phe Asn Val Thr Val Thr Phe Ser

100 105 110

Gly Gln Tyr Asn Ile Ser Trp Arg Ser Asp Tyr Glu Asp Pro Ala Phe

115 120 125

Tyr Met Leu Lys Gly Lys Leu Gln Tyr Glu Leu Gln Tyr Arg Asn Arg

130 135 140

Gly Asp Pro Trp Ala Val Ser Pro Arg Arg Lys Leu Ile Ser Val Asp

145 150 155 160

Ser Arg Ser Val Ser Leu Leu Pro Leu Glu Phe Arg Lys Asp Ser Ser

165 170 175

Tyr Glu Leu Gln Val Arg Ala Gly Pro Met Pro Gly Ser Ser Tyr Gln

180 185 190

Gly Thr Trp Ser Glu Trp Ser Asp Pro Val Ile Phe Gln Thr Gln Ser

195 200 205

Glu Glu Leu Lys Glu Gly Trp Asn Pro His Leu Leu Leu Leu Leu Leu
 210 215 220

Leu Val Ile Val Phe Ile Pro Ala Phe Trp Ser Leu Lys Thr His Pro
 225 230 235 240

Leu Trp Arg Leu Trp Lys Lys Ile Trp Ala Val Pro Ser Pro Glu Arg
 245 250 255

Phe Phe Met Pro Leu Tyr Lys Gly Cys Ser Gly Asp Phe Lys Lys Trp
 260 265 270

Val Gly Ala Pro Phe Thr Gly Ser Ser Leu Glu Leu Gly Pro Trp Ser
 275 280 285

Pro Glu Val Pro Ser Thr Leu Glu Val Tyr Ser Cys His Pro Pro Arg
 290 295 300

Ser Pro Ala Lys Arg Leu Gln Leu Thr Glu Leu Gln Glu Pro Ala Glu
 305 310 315 320

Leu Val Glu Ser Asp Gly Val Pro Lys Pro Ser Phe Trp Pro Thr Ala
 325 330 335

Gln Asn Ser Gly Gly Ser Ala Tyr Ser Glu Glu Arg Asp Arg Pro Tyr
 340 345 350

Gly Leu Val Ser Ile Asp Thr Val Thr Val Leu Asp Ala Glu Gly Pro
 355 360 365

Cys Thr Trp Pro Cys Ser Cys Glu Asp Asp Gly Tyr Pro Ala Leu Asp
 370 375 380

Leu Asp Ala Gly Leu Glu Pro Ser Pro Gly Leu Glu Asp Pro Leu Leu
 385 390 395 400

Asp Ala Gly Thr Thr Val Leu Ser Cys Gly Cys Val Ser Ala Gly Ser
 405 410 415

Pro Gly Leu Gly Gly Pro Leu Gly Ser Leu Leu Asp Arg Leu Lys Pro
 420 425 430

Pro Leu Ala Asp Gly Glu Asp Trp Ala Gly Gly Leu Pro Trp Gly Gly
 435 440 445

Arg Ser Pro Gly Gly Val Ser Glu Ser Glu Ala Gly Ser Pro Leu Ala

450 455 460
 Gly Leu Asp Met Asp Thr Phe Asp Ser Gly Phe Val Gly Ser Asp Cys
 465 470 475 480

Ser Ser Pro Val Glu Cys Asp Phe Thr Ser Pro Gly Asp Glu Gly Pro
 485 490 495
 Pro Arg Ser Tyr Leu Arg Gln Trp Val Val Ile Pro Pro Pro Leu Ser
 500 505 510

Ser Pro Gly Pro Gln Ala Ser
 515

<210> 262

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 262

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 263

<211> 268

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 263

Pro Gly Trp Phe Leu Asp Ser Pro Asp Arg Pro Trp Asn Pro Pro Thr

1 5 10 15

Phe Ser Pro Ala Leu Leu Val Val Thr Glu Gly Asp Asn Ala Thr Phe

20 25 30

Thr Cys Ser Phe Ser Asn Thr Ser Glu Ser Phe Val Leu Asn Trp Tyr

35 40 45

Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala Ala Phe Pro Glu

50 55 60

Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg Val Thr Gln Leu

65 70 75 80

Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg Ala Arg Arg Asn
85 90 95
Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu Ala Pro Lys Ala
100 105 110
Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val Thr Glu Arg Arg
115 120 125
Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro Arg Pro Ala Gly
130 135 140
Gln Phe Gln Thr Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly Leu Leu Gly Ser
145 150 155 160
Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys Ser Arg Ala Ala
165 170 175
Arg Gly Thr Ile Gly Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro Leu Lys Glu Asp
180 185 190
Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly Glu Leu Asp Phe
195 200 205
Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Val Pro Cys Val Pro Glu
210 215 220
Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly Met Gly Thr Ser
225 230 235 240
Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg Ser Ala Gln Pro
245 250 255
Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu
260 265
<210> 264
<211> 288
<212> PRT
<213> Macaca fascicularis
<400> 264
Met Gln Ile Pro Gln Ala Pro Trp Pro Val Val Trp Ala Val Leu Gln
1 5 10 15
Leu Gly Trp Arg Pro Gly Trp Phe Leu Glu Ser Pro Asp Arg Pro Trp

20	25	30	
Asn Ala Pro Thr Phe Ser Pro Ala Leu Leu Leu Val Thr Glu Gly Asp			
35	40	45	
Asn Ala Thr Phe Thr Cys Ser Phe Ser Asn Ala Ser Glu Ser Phe Val			
50	55	60	
Leu Asn Trp Tyr Arg Met Ser Pro Ser Asn Gln Thr Asp Lys Leu Ala			
65	70	75	80
Ala Phe Pro Glu Asp Arg Ser Gln Pro Gly Gln Asp Cys Arg Phe Arg			
85	90	95	
Val Thr Arg Leu Pro Asn Gly Arg Asp Phe His Met Ser Val Val Arg			
100	105	110	
Ala Arg Arg Asn Asp Ser Gly Thr Tyr Leu Cys Gly Ala Ile Ser Leu			
115	120	125	
Ala Pro Lys Ala Gln Ile Lys Glu Ser Leu Arg Ala Glu Leu Arg Val			
130	135	140	
Thr Glu Arg Arg Ala Glu Val Pro Thr Ala His Pro Ser Pro Ser Pro			
145	150	155	160
Arg Pro Ala Gly Gln Phe Gln Ala Leu Val Val Gly Val Val Gly Gly			
165	170	175	
Leu Leu Gly Ser Leu Val Leu Leu Val Trp Val Leu Ala Val Ile Cys			
180	185	190	
Ser Arg Ala Ala Gln Gly Thr Ile Glu Ala Arg Arg Thr Gly Gln Pro			
195	200	205	
Leu Lys Glu Asp Pro Ser Ala Val Pro Val Phe Ser Val Asp Tyr Gly			
210	215	220	
Glu Leu Asp Phe Gln Trp Arg Glu Lys Thr Pro Glu Pro Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Cys Val Pro Glu Gln Thr Glu Tyr Ala Thr Ile Val Phe Pro Ser Gly			
245	250	255	
Leu Gly Thr Ser Ser Pro Ala Arg Arg Gly Ser Ala Asp Gly Pro Arg			
260	265	270	

Ser Pro Arg Pro Leu Arg Pro Glu Asp Gly His Cys Ser Trp Pro Leu

275

280

285

<210> 265

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 265

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1

5

10

15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

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

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145

150

155

160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165

170

175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

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

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 266

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 266

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

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

 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 267

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 267

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

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

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
325 330

<210> 268

<211> 595

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 268

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

 165 170 175
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290

295

300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305

310

315

320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met

325

330

335

Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr

340

345

350

Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu

355

360

365

Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu

370

375

380

Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile

385

390

395

400

Lys Ala Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln

405

410

415

Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro

420

425

430

Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile

435

440

445

His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser Gln Gly

450

455

460

Gln Asp Ala His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp

465

470

475

480

Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala

485

490

495

Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe

500

505

510

Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile

515

520

525

Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn

530 535 540
Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser

545 550 555 560
Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu

565 570 575
Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser

580 585 590
Glu Asp Ser

595

<210> 269

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 269

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 270

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 270

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Glu His Met
325 330 335

Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr
340 345 350

Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu
355 360 365

Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu
370 375 380

Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile
385 390 395 400

Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln
405 410 415

Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro
420 425 430

Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile
435 440 445

His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
450 455 460

<210> 271

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 271

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

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

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

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

 405 410 415
 Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro
 420 425 430
 Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile
 435 440 445
 His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
 450 455 460
 <210> 272
 <211> 462
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 272

Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys
1				5					10					15	
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr
			20					25					30		
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser
		35					40					45			
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser
		50					55					60			
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr
65					70					75				80	
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys
			85							90				95	
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys
			100						105					110	
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro
			115					120						125	
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys
		130						135						140	
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp
145					150					155				160	
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu
				165						170				175	
Glu	Gln	Tyr	Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu
				180					185					190	
His	Gln	Asp	Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn
			195						200					205	
Lys	Ala	Leu	Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly
			210						215					220	

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met
325 330 335
Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr
340 345 350
Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu
355 360 365
Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu
370 375 380
Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile
385 390 395 400
Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln
405 410 415
Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro
420 425 430
Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile
435 440 445
His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
450 455 460
<210> 273

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 273

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210	215	220	
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
	260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
	275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
	290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met			
	325	330	335
Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr			
	340	345	350
Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu			
	355	360	365
Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu			
	370	375	380
Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile			
385	390	395	400
Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln			
	405	410	415
Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro			
	420	425	430
Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile			
	435	440	445
His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser			
	450	455	460

<210> 274

<211> 462

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 274

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met

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

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

His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

450

455

460

<210> 275

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 275

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
225	230	235
		240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn		
290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr		
305	310	315
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly		
325	330	335
Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp		
340	345	350
Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala		
355	360	365
Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe		
370	375	380
Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile		
385	390	395
Ile Asn Val Ser Ile Lys Ala Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn		
405	410	415
Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser		
420	425	430

Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu
 435 440 445
 Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser
 450 455 460
 Glu Asp Ser
 465
 <210> 276
 <211> 467
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 276
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

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

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

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

 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly
 325 330 335

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

 Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn

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

Glu Asp Ser

465

<210> 277

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 277

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

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130	135	140	
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu			
	165	170	175
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
	180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
	195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
	210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
	260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
	275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
	290	295	300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr			
305	310	315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly			
	325	330	335
Gln Asp Glu His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp			
	340	345	350
Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala			
	355	360	365
Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe			
	370	375	380

Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile
 385 390 395 400
 Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn
 405 410 415
 Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser
 420 425 430

Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu
 435 440 445
 Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser
 450 455 460

Glu Asp Ser

465

<210> 278

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 278

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly
325 330 335

Gln Asp Gln His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp
340 345 350

Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala

355 360 365
 Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe
 370 375 380
 Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile
 385 390 395 400

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

Glu Asp Ser

465

<210> 279

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 279

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

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

	85		90		95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys					
	100		105		110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro					
	115		120		125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys					
	130		135		140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp					
145		150		155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu					
	165		170		175
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu					
	180		185		190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn					
	195		200		205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly					
	210		215		220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu					
225		230		235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr					
	245		250		255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn					
	260		265		270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe					
	275		280		285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn					
	290		295		300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr					
305		310		315	320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly					
	325		330		335

Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp
340 345 350

Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala
355 360 365

Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe
370 375 380

Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile
385 390 395 400

Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn
405 410 415

Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser
420 425 430

Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu
435 440 445

Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser
450 455 460

Glu Asp Ser
465

<210> 280

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 280

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly
 325 330 335

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

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

Glu Asp Ser

465

<210> 281

<211> 467

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 281

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu		
165	170	175
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
225	230	235
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
275	280	285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly
 325 330 335
 Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp
 340 345 350
 Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala
 355 360 365

 Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe
 370 375 380
 Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile
 385 390 395 400
 Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn
 405 410 415
 Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser
 420 425 430

 Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu
 435 440 445
 Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser
 450 455 460
 Glu Asp Ser
 465
 <210> 282
 <211> 335
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 282
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

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

 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

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

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser
325 330 335

<210> 283

<211> 133

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 283

Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Arg Met Arg Gln Leu Ile Thr Ile
1 5 10 15

Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu
20 25 30

Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser
35 40 45

Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu
50 55 60

Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Arg Lys Pro Pro Ser
65 70 75 80

Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys
85 90 95

Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys
100 105 110

Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His

115 120 125

Gly Ser Glu Asp Ser

130

<210> 284

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 284

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 285

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 285

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

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

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

 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 286

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 286

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

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325 330

<210> 287

<211> 335

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 287

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330 335
 <210> 288
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 288
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

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

 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

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

 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 289
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 289
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20	25	30	
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
35	40	45	
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
50	55	60	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
85	90	95	
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
100	105	110	
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
115	120	125	
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
130	135	140	
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
165	170	175	
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
180	185	190	
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
195	200	205	
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
210	215	220	
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Lys			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
245	250	255	
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
260	265	270	

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 290

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 290

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

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

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Asp Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 291

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 291

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1	5	10	15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr			
	20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser			
	35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser			
	50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
	165	170	175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu			
	180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
	195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
	210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Lys			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 292

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 292

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

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

 275 280 285
 Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330

 <210> 293
 <211> 334
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 293

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Lys
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325 330

<210> 294

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 294

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 295

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 295

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

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

 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 296

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 296

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

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

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 297

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 297

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

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

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 298

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 298

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

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325

330

<210> 299

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 299

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165

170

175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
325 330

<210> 300
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 300

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Asp Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305	310					315					320									
Gln	Lys	Ser	Leu	Ser	Leu	Ser	Pro	Gly	Lys											
					325					330										
<210>	301																			
<211>	330																			
<212>																				
PRT																				
<213>	Artificial Sequence																			
<220><223>	Synthetic Polypeptide																			
<400>	301																			
Ala	Ser	Thr	Lys	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Pro	Leu	Ala	Pro	Ser	Ser	Lys					
1	5				10					15										
Ser	Thr	Ser	Gly	Gly	Thr	Ala	Ala	Leu	Gly	Cys	Leu	Val	Lys	Asp	Tyr					
20				25					30											
Phe	Pro	Glu	Pro	Val	Thr	Val	Ser	Trp	Asn	Ser	Gly	Ala	Leu	Thr	Ser					
35				40					45											
Gly	Val	His	Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser					
50				55					60											
Leu	Ser	Ser	Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr					
65	70				75					80										
Tyr	Ile	Cys	Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys					
85				90					95											
Lys	Val	Glu	Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys					
100				105					110											
Pro	Ala	Pro	Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro					
115				120					125											
Lys	Pro	Lys	Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys					
130				135					140											
Val	Val	Val	Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp					
145	150				155					160										
Tyr	Val	Asp	Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu					
165				170					175											

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Lys

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 302

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 302

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu		
165	170	175
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu		
225	230	235
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Asp Gly Phe Tyr		
245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
260	265	270
Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe		
275	280	285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325
 <210> 303
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 303
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

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

 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Lys
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 304

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 304

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45

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

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

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

 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Asp Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
 Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330

<210> 305

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 305

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Lys

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325 330

<210> 306

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 306

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

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

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

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

 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 307
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 307

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330

<210> 308

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 308

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 309

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 309

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 310

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 310

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

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

 275 280 285
 Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330

 <210> 311
 <211> 334
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 311
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu

225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325 330

<210> 312

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 312

Asn Tyr Gly Met His

1 5

<210> 313

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 313

Leu Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 314

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 314

Asp Pro Ser Ser Leu Thr Gly Ser Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 315

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 315

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Cys

1 5 10

<210> 316

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 316

Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 317

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 317

Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Glu Val

1 5

<210> 318

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 318

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 319

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220

><223> Synthetic peptide

<400> 319

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser Thr Glu Val

85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 320

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 320

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

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

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

 195 200 205
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 210 215 220
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 225 230 235 240
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu

260 265 270
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
275 280 285
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
290 295 300
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
305 310 315 320
Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu

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

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

450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470 475

<210> 321

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 321

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly

1 5 10 15

Ser Trp Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser

20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp

35 40 45

Lys Tyr Ala Cys Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu

50 55 60

Val Ile Tyr Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe

65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr

85 90 95

Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Asp Ser Ser

100 105 110

Thr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro

115 120 125

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala

165 170 175

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala

180 185 190

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg

195 200 205

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr

210 215 220

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

225 230

<210> 322

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 322

Ser Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 323

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 323

Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 324

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 324

Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 325

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 325

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 326

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 326

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 327

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 327

Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro His Thr

1 5

<210> 328

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 328

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 329

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 329

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

1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asp Ser Phe Pro His

85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

100 105

<210> 330

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 330

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ala Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Asn Thr
65 70 75 80
Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95
Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala
115 120 125
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser
130 135 140
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr
145 150 155 160
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro
165 170 175
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val
180 185 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser
195 200 205
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile
210 215 220
Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
225 230 235 240
Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

245 250 255
Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
260 265 270
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

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

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

405 410 415
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
420 425 430
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
435 440 445
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
450 455 460
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 331

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 331

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Gly Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Phe Thr

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110

Ala Asp Ser Phe Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 332

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 332

Asp Tyr Ser Met Ser

1 5

<210> 333

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 333

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 334

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 334

Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 335

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 335

Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 336

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 336

Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 337

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 337

Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn His Arg Val

1 5 10

<210> 338

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 338

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ser Val

50 55 60

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 339

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 339

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

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

35 40 45
Glu Asp Ser Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ser Ser Gly Asn His
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 340

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 340

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser

20 25 30

Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Val Asp Asp Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly

50 55 60

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

65 70 75 80

Arg Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser

85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn

115 120 125

Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala

130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160

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

165 170 175

Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly

180 185 190

Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

195 200 205

Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

210 215 220

Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys

225 230 235 240

 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300

 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 325 330 335
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 340 345 350
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 355 360 365

 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430

 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 341

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 341

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly

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

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

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

195 200 205
His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu

210 215 220

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

225 230

<210> 342

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 342

Ser Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 343

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 343

Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 344

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 344

Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 345

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 345

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 346

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 346

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 347

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 347

Gln Gln Ala Glu Ser Phe Pro His Thr

1 5

<210> 348

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 348

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Asn Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 349

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 349

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45

Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Glu Ser Phe Pro His
85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 350

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 350

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Asn Thr

65 70 75 80
Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95
Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110
Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala

115 120 125
Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser

130 135 140
Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

145 150 155 160
Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

165 170 175
Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

180 185 190
His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

195 200 205
Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

210 215 220
 Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val
 225 230 235 240
 Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 245 250 255
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

 260 265 270
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 275 280 285
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 290 295 300
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
 305 310 315 320
 Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

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

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

 450 455 460

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 351

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 351

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

20 25 30

Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

100 105 110

Ala Glu Ser Phe Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn

145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu

165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
225 230 235

<210> 352

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 352

Ser Tyr Asp Met Ser

1 5

<210> 353

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 353

Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 354

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 354

Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val

1 5 10

<210> 355

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 355

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 356

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400>

356

Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 357

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 357

Gln Gln Ala Glu Ser Phe Pro His Thr

1 5

<210> 358

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 358

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

1 5 10 15

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

20

25

30

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

85 90 95
 Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110
 Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 359

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 359

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

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

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
 35 40 45

Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
 50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Glu Ser Phe Pro His
 85 90 95

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 100 105

<210> 360

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 360

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr

65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala

115 120 125

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

130 135 140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

145 150 155 160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

165 170 175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

180 185 190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

195 200 205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

210

215

220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

225

230

235

240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

245

250

255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

260

265

270

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

275

280

285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

290

295

300

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln

305

310

315

320

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

325

330

335

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

340

345

350

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro

355

360

365

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

370

375

380

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

385

390

395

400

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

405

410

415

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

420

425

430

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

435

440

445

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys

450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

 <210> 361
 <211> 236
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 361
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
 20 25 30
 Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser
 35 40 45
 Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

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

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

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp

180 185 190
Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr

195 200 205
Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser

210 215 220
Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys

225 230 235

<210> 362

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 362

Asn Tyr Gly Met His

1 5

<210> 363

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 363

Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 364

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 364

Asp Pro Ser Ser Leu Thr Gly Ser Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 365

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 365

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 366

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 366

Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 367

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 367

Gln Ala Phe Glu Ser Ser Thr Glu Val

1 5

<210> 368

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 368

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
 20 25 30
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 115 120 125

<210> 369

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 369

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
 1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
 20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45

Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
 65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Phe Glu Ser Ser Thr Glu Val
 85 90 95

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100

105

<210> 370

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 370

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys

65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Ser Ser Leu Thr Gly Ser

115 120 125

Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

130 135 140

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

145 150 155 160

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

180	185	190	
Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly			
195	200	205	
Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly			
210	215	220	
Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys			
225	230	235	240
Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys			
245	250	255	
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu			
260	265	270	
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu			
275	280	285	
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys			
290	295	300	
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys			
305	310	315	320
Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu			
325	330	335	
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys			
340	345	350	
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys			
355	360	365	
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser			
370	375	380	
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys			
385	390	395	400
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln			
405	410	415	
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly			
420	425	430	

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

435

440

445

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn

450

455

460

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465

470

475

<210> 371

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 371

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly

1

5

10

15

Ser Trp Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser

20

25

30

Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp

35

40

45

Lys Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu

50

55

60

Val Ile Tyr Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe

65

70

75

80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr

85

90

95

Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Phe Glu Ser Ser

100

105

110

Thr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro

115

120

125

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu

130

135

140

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

145 150 155 160
 Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
 165 170 175
 Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
 180 185 190
 Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
 195 200 205

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
 210 215 220
 Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 225 230

<210> 372

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 372

Asp Tyr Ser Met Ser

1 5

<210> 373

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 373

Gly Ile Asn Trp Asn Gly Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 374

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 374

Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 375

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 375

Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 376

<211>

> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 376

Glu Asp Ala Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 377

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 377

Tyr Ser Thr Asp Ala Ser Gly Asn His Arg Val

1 5 10

<210> 378

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 378

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

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

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

<210> 379

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400

> 379

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

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

65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ala Ser Gly Asn His
 85 90 95
 Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105

<210> 380

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 380

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

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

130 135 140
 Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser
 145 150 155 160
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe

165 170 175
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 180 185 190
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu

 195 200 205
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 210 215 220
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

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

 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 381
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 381
 Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
 1 5 10 15
 Ser Trp Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser
 20 25 30
 Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys
 35 40 45
 Lys Tyr Ala Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
 50 55 60
 Val Ile Ser Glu Asp Ala Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80
 Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala
 85 90 95
 Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ala Ser
 100 105 110
 Gly Asn His Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 115 120 125
 Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu
 130 135 140

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe
145 150 155 160

Tyr Pro Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val
 165 170 175

Lys Ala Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys
 180 185 190

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 195 200 205

His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 210 215 220

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 382

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 382

Asp Tyr Ser Met Ser

1 5

<210> 383

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 383

Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val Lys
1 5 10 15

Gly

<210> 384

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 384

Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro

1 5 10

<210> 385

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 385

Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys Lys Tyr Ala Tyr

1 5 10

<210> 386

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 386

Glu Asp Ala Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 387

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 387

Tyr Ser Thr Asp Ala Ser Gly Asn His Arg Val

1 5 10

<210> 388

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 388

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 389

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 389

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Glu Asp Ala Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala Gln Val Glu
65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ala Ser Gly Asn His
85 90 95

Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 390

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 390

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser

20 25 30

Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Val Asp Asp Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr
65 70 75 80

Arg Tyr Ala Asp Ala Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser

85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn
115 120 125

Trp Phe Asp Pro Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala
130 135 140

Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser

145 150 155 160
 Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe
 165 170 175
 Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly
 180 185 190
 Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu
 195 200 205
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr

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

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

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

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

405 410 415
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
420 425 430
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
435 440 445
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
450 455 460
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
465 470

<210> 391

<211> 233

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 391

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

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

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

180 185 190
 Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 195 200 205
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 210 215 220
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser

225 230
 <210> 392
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 392
 aactatggca tgcac 15

<210> 393
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 393
 cttatctggt atgatggaag taaaaaacat tatgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 394
 <211> 48
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 394
 gatccctcga gtctaactgg aagtacgggt tactacggta tggacgtc 48
 <210> 395
 <211> 33
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 395
 tctggagata aattggggga taaatatgct tgc 33
 <210> 396
 <211> 21
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 396
 caagatagaa agcggccctc a 21
 <210> 397
 <211> 27
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 397
 caggcgtggg acagtagcac tgaggta 27

<210> 398
 <211> 375
 <212> DNA

<213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 398
 caggtgcagc tgggtggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cgtccggctt caccttcagt aactatggca tgcatgggt ccgccaggct 120
 ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atctggtatg atggaagtaa aaaatactat 180

gcagactccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgcgt attactgtgc gagagatccc	300
tcgagtctaa ctggaagtac gggttactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg	360
gtcacctctt cctca	375
<210> 399	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 399	
tcctatgagc tgactcagcc accctcagt tccgtgtccc caggacagac agccagcatc	60
acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgcttgct ggtatcagca gaagccaggc	120
cagtccctg tgctggctcat ttatcaagat agaaagcggc cctcaggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggctatg	240
gatgaggctg actattactg tcaggcgtgg gacagtagca ctgaggtatt cggcggaggg	300
accaagctga ccgtccta	318
<210> 400	
<211> 1431	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 400	
atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagg tgcagctggt ggagctctgg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg	120
agactctcct gtgcagcgtc cggttcacc ttcagtaact atggcatgca ttgggtccgc	180
caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcacttatct ggtatgatgg aagtaaaaaa	240
tactatgcag actccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaattc caagaacacg	300
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgcgtatta ctgtgcgaga	360
gatccctcga gtctaactgg aagtacgggt tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg	420
accacgtgca ccgtctctc agcctccacc aaggggccat cggtcttccc cctggcaccc	480
tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc	540
cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc	600

ccggctgtcc tacagtcttc aggactctac tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc 660
 agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag 720

gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccc 780
 gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 840
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac 900
 cctgagggtca agttcaactg gtacgtggac ggctggagg tgataatgc caagacaaag 960
 ccgtgcgagg agcagtacgg cagcacgtac cgttgcgtca gcgtcctcac cgtcctgcac 1020
 caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaagc cctcccagcc 1080
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1140

ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 1200
 ggcttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1260
 tacaagacca cgctccctg gctggactcc gacggctcct tcttctcta tagcaagctc 1320
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1380
 gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 1431

<210> 401
 <211> 693
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 401

atggcctggg ctctgtgct cctcaccctc ctactcagg gcacagggtc ctgggcctcc 60

tatgagctga ctcagccacc ctactgtcc gtgtccccag gacagacagc cagcatcacc 120
 tgctctggag ataaattggg ggataaatat gcttgttgt atcagcagaa gccaggccag 180
 tccccgtgc tggtcattta tcaagataga aagcggcct cagggatccc tgagcgattc 240
 tctggctcca actctgggaa cacagccact ctgacatca gcgggacca ggctatggat 300
 gaggtgact attactgtca ggctggggac agtagcactg aggtattcgg cggagggacc 360
 aagctgaccg tcctaggtca gcccaaggct gcaccctcg tctctgtt cccgccctcc 420
 tctgaggagc ttcaagccaa caaggccaca ctggtgtgtc tcatcagtga cttctaccg 480

ggagccgtga cagtggcctg gaagcagat agcagccccg tcaaggcggg agtggaaacc 540
 accacaccct ccaacaaaag caacaacaag tacgcggcca gcagctatct gaggctgacg 600
 cctgagcagt ggaagtccca cagaagctac agctgccagg tcacgcatga agggagcacc 660

gtggagaaga cagtggcccc tacagaatgt tca 693

<210> 402

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 402

agctatgaca tgagc 15

<210> 403

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 403

cttattagtg gtggtggtag taacacatac tacgcagact ccgtgaaggg c 51

<210> 404

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 404

cccagtggcc actacttcta cgctatggac gtc 33

<210> 405

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 405

cgggcgagtc agggtattag caactggta gcc 33

<210> 406

<211> 21

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 406

gctgcatcca gtttgcaaag t 21

<210> 407

<211> 27

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 407

caacaggctg acagtttccc tcacact 27

<210> 408

<211> 360

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 408

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctgggggggc cctgagactc 60

tcctgtgcag ccctctggatt caccttttagc agctatgaca tgagctgggt ccgccaggct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcactt attagtgggtg gtggtagtaa cacatactac 180

gcagactccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat atttctgtgc gtccccagct 300

ggccactact tctacgtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 409

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 409

gacatccaga tgacccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgttgagga cagagtcacc 60

atcacttgct gggcgagtc ggggtattagc aactggtag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcggcg gcagtggatc tgggacagat ttacacttca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctgacagtt tccctcacac ttccggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 410

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 410

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctgtt ggagctctgg ggaggcttgg tacagcctgg gggggccctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc tttagcagct atgacatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaaggggct ggaatgggtc tcacttatta gtggtggtgg tagtaacaca 240

tactacgcag actccgtgaa gggccgggtc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatattt ctgtgcgtcc 360

cccagtggcc actacttcta cgctatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 420

tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt 720

gagcccaaat ctgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccgt cagttcttct cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg 840

accctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgtg cgaggagcag 960

tacggcagca cgtaccgttg cgtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggtgaat 1020

ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080

atctccaaag ccaaagggca gccccagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1416

<210> 411
 <211> 708
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 411
 atggacatga gggtagccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
 cgctgtgaca tccagatgac ccagctccta tcttccgtgt ctgcatctgt tggagacaga 120
 gtcacatca cttgtcgggc gagtccgggt attagcaact ggtagcctg gtatcagcag 180
 aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tttgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240

 ccatcaaggt tcggcggcag tggatctggg acagatttca ccttcacat cagcagcctg 300
 cagcctgaag attttgcaac ttactattgt caacaggctg acagtttccc tcacactttc 360
 ggccggaggga ccaaggtgga gatcaaacga acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
 ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
 ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
 tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
 ctgacgtga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaggtct acgctgcga agtcacccat 660

 cagggcctga gctgcgccgt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708
 <210> 412
 <211> 15
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 412
 gattatagca tgagc 15
 <210> 413
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 413
 ggcatattt ggaatggtag taggacacgt tatgcagact ctgtgaaggg c 51
 <210> 414

<211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 414
 gaattcaata acttcgagtc caactggttc gacccc 36
 <210> 415
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 415
 tctggagatg cattgccaaa aaaatatgct tat 33
 <210> 416
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 416
 gaggacagca aacgaccctc c 21

<210> 417
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 417
 tactcaacag acagcagtgg taatcatagg gtg 33
 <210> 418
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 418

gaggtgcagc tggctggagtc tgggggaagt gtggtacggc cgggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag cctctggatt caccgttgat gattatagca tgagctgggt ccgccaagtt 120
 ccaggaagg ggctggagtg ggtctctggc attaatgga atggtggttag gacacgttat 180

gcagactctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca gcgcaaaaaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggat acggccttat attactgtgc gagagaattc 300
 aataacttcg agtccaactg gtctgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360
 tca 363

<210> 419
 <211> 324
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 419

tcctatgagc tgacacagcc accctcgggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60
 acctgtctg gagatgcatt gccaaaaaaa tatgcttatt ggtaccagca gaagtcaggc 120

caggccccctg tgctggtcat ctctgaggac agcaaacgac cctccgggat ccctgagaga 180
 ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240
 gatgaagctg actactactg ttactcaaca gacagcagtg gtaatcatag ggtgttcggc 300
 ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 420
 <211> 1419
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 420

atggacatga ggggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
 cgctgtgagg tgcagctggt ggagtctggg ggaagtgtgg tacggccggg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagctc tggattcacc gttgatgatt atagcatgag ctgggtccgc 180
 caagttccag ggaaggggct ggagtgggtc tctggcatta attggaatgg tggtaggaca 240
 cgttatgcag actctgtgaa gggccgattc accatctcca gagacagcgc caaaaactcc 300
 ctgtatctgc aaatgaacag tctgagagcc gaggatacgg ccttatatta ctgtgcgaga 360
 gaattcaata acttcgagtc caactggttc gaccttggg gccagggaac cctggtcacc 420

gtctctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttccccc tggcacctc ctccaagagc 480
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 600
cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 660
accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 720
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgccac cgtgcccagc acctgaactc 780
ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaacca aggacacct catgatctcc 840
cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 900
ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gtgcgaggag 960

cagtacggca gcacgtaccg ttgcgtcagc gtcttcaccg tcctgcacca ggactggctg 1020
aatggcaagg agtacaagtg caaggtgtcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1140
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg ctcttatccc 1200
agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260
cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag 1320
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1419

<210> 421
<211> 699
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 421

atggcctggg ctctgtgtct cctcaccctc ctcaactcagg gcacagggtc ctgggcctcc 60
tatgagctga cacageccacc ctcggtgtca gtgtccccag gacaaacggc caggatcacc 120
tgctctggag atgcattgcc aaaaaatat gcttattggt accagcagaa gtcaggccag 180
gccccgtgc tggctcatctc tgaggacagc aaacgacct ccgggatccc tgagagattc 240
tctggctcca gtcaggagc aatggccacc ttgactatca gtggggccca ggtggaggat 300

gaagctgact actactgtta ctcaacagac agcagtggtg atcatagggt gttcggcgga 360
gggaccaagc tgaccgtcct aggtcagccc aaggctgcac cctcggtcac tctgttcccg 420
ccctctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat cagtgacttc 480

tacccgggag ccgtgacagt ggccctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 540
 gaaaccacca caccctcaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 600
 ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 660
 agcacctggg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 699

<210> 422

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 422

agctatgaca tgagc 15

<210> 423

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 423

cttattagtg gtggtggtag taacacatac tacgcagaat ccgtgaaggg c 51

<210> 424

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 424

cccagtggcc actacttcta cgctatggac gtc 33

<210> 425

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 425

cgggcgagtc agggtattag caactggtta gcc 33

<210> 426

<211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 426
 gctgcatcca gtttcaaag t 21
 <210> 427
 <211> 27
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 427
 caacaggctg aaagtttccc tcacact 27
 <210> 428
 <211> 360
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 428
 gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60
 tcctgtgcag ccctctggatt caccttttagc agctatgaca tgagctgggt cgcaggct 120
 ccagggaagg ggctggaatg ggtctcactt attagtgggtg gtggtagtaa cacatactac 180
 gcagaatccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240
 ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat atttctgtgc gtccccagct 300
 ggccactact tctacgtat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360
 <210> 429
 <211> 321
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 429
 gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgttgaga cagagtcacc 60
 atcacttgtc gggcgagtca ggggtattagc aactggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180
aggttcagcg gcagtggatc tgggacagat ttcacctca ccatcagcag cctgcagcct 240
gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctgaaagt tccctcacac tttcggcgga 300
gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 430

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 430

atggacatga gggtgcccg ctagctcctg gggctcctgc tgctgtggt gagaggtgcg 60
cgctgtgagg tgcagctgtt ggagctggg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg 120
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc tttagcagct atgacatgag ctgggtccgc 180
caggctccag ggaaggggct ggaatgggtc tcacttatta gtggtggtgg tagtaacaca 240
tactacgcag aatccgtgaa gggccggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatattt ctgtgcgtcc 360

cccagtggcc actacttcta cgctatggac gtctggggcc aaggaccac ggtcacctc 420
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc 480
tctgggggca cagcggccct gggctgctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcgtgga atcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600
tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag ctgggcacc 660
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag ccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt 720
gagcccaaat ctgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccgg 840
acctctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 900
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgtg cgaggagcag 960
tacggcagca cgtaccgttg cgtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctgggtgaat 1020
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaagccctcc cagccccat cgagaaaacc 1080
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 1140
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggtt ctatcccagc 1200

gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgct 1260

cccgtgctgg actccgacgg ctcttcttctt ctttatagca agctcaccgt ggacaagagc 1320
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1416

<210> 431

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 431

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca tccagatgac ccagctctca tcttccgtgt ctgcatctgt tggagacaga 120

gtcaccatca ctgtcgggc gagtccagggt attagcaact ggtagcctg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagcccctaa gctcctgatc ttgtctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240
ccatcaagggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca cctcaccat cagcagcctg 300
cagcctgaag attttgcaac ttactattgt caacaggctg aaagtttccc tcacactttc 360
ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacga acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgcctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacagaaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 432

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 432

agctatgaca tgagc 15

<210> 433

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 433	
cttattagtg gtggtggtag tcaaacatac tacgcagaat ccgtgaaggg c	51
<210> 434	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 434	
cccagtggcc actacttcta cgctatggac gtc	33
<210> 435	
<211> 33	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 435	
cgggcgagtc aggtattag caactggta gcc	33
<210> 436	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 436	
gctgcatcca gtttcaaag t	21
<210> 437	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 437	
caacaggctg aaagtttccc tcacact	27
<210> 438	
<211> 360	

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 438

gaggtgcagc tgttggagtc tgggggaggc ttggtacagc ctggggggtc cctgagactc 60

tcctgtgcag cctctggatt caccttttagc agctatgaca tgagctgggt cgcagcagct 120

ccagggaagg ggctggaatg ggtctcactt attagtgggt gtggtagtca aacatactac 180

gcagaatccg tgaagggccg gttcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat 240

ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggccgtat atttctgtgc gtccccagct 300

ggccactact tctacgctat ggacgtctgg ggccaaggga ccacggtcac cgtctcctca 360

<210> 439

<211> 321

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 439

gacatccaga tgaccagtc tccatcttcc gtgtctgcat ctgttggaga cagagtcacc 60

atcacttgtc gggcgagtc ggggtattagc aactggttag cctggtatca gcagaaacca 120

gggaaagccc ctaagctcct gatctttgct gcatccagtt tgcaaagtgg ggtcccatca 180

aggttcagcg gcagttggtc tgggacagat ttcaccctca ccatcagcag cctgcagcct 240

gaagattttg caacttacta ttgtcaacag gctgaaagtt tccctcacac ttctggcgga 300

gggaccaagg tggagatcaa a 321

<210> 440

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 440

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctgtt ggagtcctgg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc tttagcagct atgacatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaaggggct ggaatgggtc tcacttatta gtggtggtgg tagtcaaaca 240

tactacgcag aatccgtgaa gggccggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300
ctgtatctgc aaatgaacac cctgagagcc gaggacacgg ccgtatattt ctgtgcgtcc 360
cccagtggcc actacttcta cgctatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcaccgtc 420
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540
gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca ccttcccggc tgtcctacag 600
tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag cttgggcacc 660
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaa cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt 720
gagcccaaat ctgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg 780
gggggaccgt cagtcttct cttccccca aaaccaagg acaccctcat gatctccgg 840
acccctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgtg cgaggagcag 960
tacggcagca cgtaccgttg cgtcagcgtc ctaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1080
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatccagc 1200
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgcct 1260
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 1320

aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggtaaa 1416

<210> 441
<211> 708
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic polynucleotide
<400> 441

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggtcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgaca tccagatgac ccagctctcca tcttccgtgt ctgcatctgt tggagacaga 120
gtcaccatca ctgtcgggc gagtcagggt attagcaact ggtagcctg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagccccctaa gctcctgac tttgtgcat ccagtttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca cctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaac ttactattgt caacaggctg aaagtttccc tcacactttc 360
ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacga acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480
ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgcccggt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 442

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 442

aactatggca tgcatt 15

<210> 443

<211> 51

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 443

cttatctggt atgatgcaag taaaaaatac tatgcagaat ccgtgaaggg c 51

<210> 444

<211> 48

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 444

gatccctcga gtctaaactgg aagtaagggt tactacggta tggacgtc 48

<210> 445

<211> 33

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 445	
tctggagata aattggggga taaatatgct tcc	33
<210> 446	
<211> 21	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 446	
caagatagaa agcgccctc a	21
<210> 447	
<211> 27	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 447	
caggcgttcg aaagtagcac tgaggta	27
<210> 448	
<211> 375	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 448	
caggtgcagc tggtaggagtc tgggggaggc gtggtccagc ctgggaggtc cctgagactc	60
tcctgtgcag cgtccggctt caccttcagt aactatggca tgcatgggt cggccaggct	120
ccaggcaagg ggctggagtg ggtggcactt atctggtatg atgcaagtaa aaaatactat	180
gcagaatccg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca attccaagaa cacgctgtat	240
ctgcaaatga acagcctgag agccgaggac acggctgcgt attactgtgc gagagatccc	300
tcgagtctaa ctggaagtac gggttactac ggtatggacg tctggggcca agggaccacg	360
gtcacctct cctca	375
<210> 449	
<211> 318	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 449

tcctatgagc tgactcagcc accctcagt tccgtgtccc caggacagac agccagcatc	60
acctgctctg gagataaatt gggggataaa tatgttcct ggtatcagca gaagccaggc	120
cagtcacctg tgctggatcat ttatcaagat agaaagcggc cctcaggat ccctgagcga	180
ttctctggct ccaactctgg gaacacagcc actctgacca tcagcgggac ccaggtatg	240
gatgaggctg actattactg tcaggcgttc gaaagtagca ctgaggtatt cggcggaggg	300
accaagctga ccgtccta	318

<210> 450

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 450

atggacatga ggggtcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagg tgcagctggg ggagctctgg ggaggcgtgg tccagcctgg gaggtccctg	120
agactctcct gtgcagcgtc cggtctcacc ttcagtaact atggcatgca ttgggtccgc	180
caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcacttatct ggtatgatgc aagtaaaaaa	240
tactatgcag aatccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaattc caagaacacg	300
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgcgtatta ctgtgcgaga	360
gatccctcga gtctaactgg aagtacgggt tactacggtg tggacgtctg gggccaaggg	420
accacggtca ccgtctcctc agcctccacc aagggcccat cggctctccc cctggcaccc	480
tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gcctgggct gcctgggtcaa ggactacttc	540
cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgccctga ccagcggcgt gcacaccttc	600
ccggtgtgct tacagtctc aggaactctac tcctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc	660
agcagcttgg gcaccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag	720
gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccca	780
gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc	840
ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtggtgg tggacgtgag ccacgaagac	900
cctgaggtea agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag	960
ccgtgagagg agcagtagcg cagcacgtac cgttgctgca gcgtcctcac cgtcctgcac	1020

caggactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaagc cctcccagcc 1080
cccacgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1140
ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccagggtca gcctgacctg cctgggtcaaa 1200
ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1260
tacaagacca cgctcccgt gctggactcc gacggctcct tcttcctcta tagcaagctc 1320
accgtggaca agagcagggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1380

gctctgcaca accactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggtaa a 1431

<210> 451

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 451

atggcctggg ctctgctgct cctcaccctc ctcactcagg gcacagggtc ctgggcctcc 60
tatgagctga ctcagccacc ctcaagtgtc gtgtccccag gacagacagc cagcatcacc 120
tgctctggag ataaattggg ggataaatat gcttcctggt atcagcagaa gccaggccag 180
tccccgtgc tggtcattta tcaagataga aagcggccct cagggatccc tgagcgattc 240
tctggctcca actctgggaa cacagccact ctgacatca gcgggaccca ggctatggat 300

gaggctgact attactgtca ggcgttcgaa agtagcactg aggtattcgg cggagggacc 360
aagctgaccg tcttaggtca gcccaaggct gcaccctcgg tcactctgtt cccgccctcc 420
tctgaggagc ttcaagccaa caagccaca ctggtgtgtc tcatcagtga cttctaccg 480
ggagccgtga cagtggcctg gaaggcagat agcagccccg tcaaggcggg agtggaacc 540
accacaccct ccaaacaaag caacaacaag tacgcggcca gcagctatct gaggctgacg 600
cctgagcagt ggaagtccca cagaagctac agctgccagg tcacgcatga agggagcacc 660
gtggagaaga cagtggcccc tacagaatgt tca 693

<210> 452

<211> 15

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 452

gattatagca tgagc 15

<210> 453
 <211> 51
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 453
 ggcatatt ggaatgggtg taggacacgt tatgcagacg ctgtgaaggg c 51
 <210> 454
 <211> 36
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 454
 gaattcaata acttcgagtc caactgggtc gacccc 36

 <210> 455
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 455
 tctggagatg cattgccaaa aaaatatgct tat 33
 <210> 456
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 456
 gaggacgcca aacgaccctc c 21
 <210> 457
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 457

tactcaacag acgccagtgg taatcatagg gtg 33

<210> 458

<211> 363

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 458

gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaagt gtggtacggc cgggggggtc cctgagactc 60
tcctgtgcag ccctctggatt caccgttgat gattatagca tgagctgggt ccgccaagtt 120
ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggc attaattgga atggtggtag gacacgttat 180
gcagacgtctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca gcgccaaaaa ctccctgtat 240
ctgcaaatga acagtctgag agccgaggat acggccttat attactgtgc gagagaattc 300
aataacttcg agtccaactg gttcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtctcc 360

tca 363

<210> 459

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 459

tcctatgagc tgacacagcc accctcggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc 60
acctgtcttg gagatgcatt gccaaaaaaa tatgcttatt ggtaccagca gaagccaggc 120
caggccccctg tgctgggtcat ctctgaggac gccaaacgac cctccgggat ccctgagaga 180
ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag 240
gatgaagctg actactactg ttactcaaca gacgccagtg gtaatcatag ggtgttcggc 300

ggagggacca agctgaccgt ccta 324

<210> 460

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 460

atggacatga gggtagccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctggt ggagctctggg ggaagtgtgg tacggccggg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc gttgatgatt atagcatgag ctgggtccgc 180

caagttccag ggaaggggct ggagtaggtc tctggcatta attggaatgg tggtaggaca 240

cgttatgcag acgctgtgaa gggccgattc accatctcca gagacagcgc caaaaactcc 300

ctgtatctgc aaatgaacag tctgagagcc gaggatacgg cttatatta ctgtgcgaga 360

gaattcaata acttcgagtc caactgggtc gaccctggg gccagggaac cctggtcacc 420

gtctcctcag cctccacca gggcccatcg gtcttcccc tggcaccctc ctccaagagc 480

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctgggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 600

cagtctcag gactctactc cctcagcagc gtgggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 660

accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 720

gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780

ctggggggac cgtcagctctt cctcttcccc ccaaaacca aggacacct catgatctcc 840

cggaccctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggt cataatgcca agacaaagcc gtgcgaggag 960

cagtacggca gcacgtaccg ttgcgtcagc gtcttcaccg tctgcacca ggactggctg 1020

aatggcaagg agtacaagt caaggtgtcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacacct gccccatcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggicaaagg cttctatccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260

cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag 1320

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380

cactacagc agaagagcct ctccctgtct ccgggtaaa 1419

<210> 461

<211> 699

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 461

atggcctggg ctctgtctct cctcaccctc ctcaactcagg gcacagggtc ctgggcctcc 60

tatgagctga cacagccacc ctcggtgtca gtgtccccag gacaaacggc caggatcacc	120
tgctctggag atgcattgcc aaaaaatat gcttattggt accagcagaa gccaggccag	180
gccccgtgtc tggatcatctc tgaggacgcc aaacgacct ccgggatccc tgagagattc	240
tctggctcca gtcaggagac aatggccacc ttgactatca gtggggccca ggtggaggat	300
gaagctgact actactgtta ctcaacagac gccagtggta atcatagggt gttcggcgga	360
gggaccaagc tgaccgtcct aggtcagccc aaggtgcac cctcggtcac tctgttcccg	420
ccctcctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat cagtgacttc	480
taccggggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg	540
gaaaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cgccagcag ctatctgagc	600
ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg	660
agcaccgtgg agaagacagt ggccccctaca gaatgttca	699
<210> 462	
<211> 15	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 462	
gattatagca tgagc	15
<210> 463	
<211> 51	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 463	
ggcattaatt ggaatgctgg taggacacgt tatgcagacg ctgtgaaggg c	51
<210> 464	
<211> 36	
<212> DNA	
<213> Artificial Sequence	
<220><223> Synthetic polynucleotide	
<400> 464	
gaattcaata acttcgagtc caactgggtc gacccc	36
<210> 465	

<211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 465
 tctggagatg cattgccaaa aaaatatgct tat 33

<210> 466
 <211> 21
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 466
 gaggacgcca aacgaccctc c 21

<210> 467
 <211> 33
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 467
 tactcaacag acgccagtgg taatcatagg gtg 33

<210> 468
 <211> 363
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic polynucleotide
 <400> 468
 gaggtgcagc tgggtggagtc tgggggaagt gtggtacggc cgggggggtc cctgagactc 60

tccctgtgcag cctctggatt caccgttgat gattatagca tgagctgggt ccgccaagtt 120
 ccaggggaagg ggctggagtg ggtctctggc attaatgga atgctggtag gacacgttat 180
 gcagacgctg tgaagggccg attcaccatc tccagagaca gcgcaaaaa ctccctgtat 240
 ctgcaaatga acagtctgag agccgaggat acggccttat attactgtgc gagagaattc 300
 aataacttcg agtccaactg gttcgacccc tggggccagg gaaccctggt caccgtgtcc 360
 tca 363

<210> 469

<211> 324

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 469

tcctatgagc tgacacagcc accctcgggtg tcagtgtccc caggacaaac ggccaggatc	60
acctgtctctg gagatgcatt gccaaaaaaa tatgcttatt ggtaccagca gaagccaggc	120
caggccccctg tgctgggtcat ctctgaggac gccaaacgac cctccgggat ccctgagaga	180
ttctctggct ccagctcagg gacaatggcc accttgacta tcagtggggc ccaggtggag	240
gatgaagctg actactactg ttactcaaca gacgccagtg gtaatcatag ggtgttcggc	300
ggagggacca agctgaccgt ccta	324

<210> 470

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 470

atggacatga ggggtccccg tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtgagg tgcagctggt ggagctctggg ggaagtgtgg tacggccggg ggggtccctg	120
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc gttgatgatt atagcatgag ctgggtccgc	180
caagttccag ggaaggggct ggagtgggtc tctggcatta attggaatgc tggtaggaca	240
cgttatgcag acgtgtgaa gggccgattc accatctcca gagacagcgc caaaaactcc	300
ctgtatctgc aaatgaacag tctgagagcc gaggatacgg ccttatatta ctgtgcgaga	360
gaattcaata acttcgagtc caactgggtc gacccctggg gccagggaac cctggtcacc	420
gtgtcctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcacctc ctccaagagc	480
acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg	540
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta	600
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc	660
accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa	720
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgccac cggtgccagc acctgaactc	780

ctggggggac cgtcagtcctt cctcttcccc ccaaaaccca aggacaccct catgatctcc 840
 cggacccttg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 900
 ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gtgcgaggag 960
 cagtacggca gcacgtaccg ttgcgtcagc gtcctcaccg tcctgcacca ggactggctg 1020
 aatggcaagg agtacaagtg caaggtgtcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080
 accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1140
 cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggicaaagg cttctatccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260
 cctcccgtgc tggactccga cggctccttc ttcctctata gcaagctcac cgtggacaag 1320
 agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380
 cactacagc agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa 1419

<210> 471

<211> 699

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic polynucleotide

<400> 471

atggcctggg ctctgctgct cctcaccttc ctactcagg gcacagggtc ctgggcctcc 60
 tatgagctga cacagccacc ctcggtgtca gtgtccccag gacaaacggc caggatcacc 120

tgctctggag atgcattgcc aaaaaatat gcttattggt accagcagaa gccaggccag 180
 gccccgtgc tggatcatctc tgaggacgcc aaacgacct ccgggatccc tgagagattc 240
 tctggtccca gctcaggac aatggccacc ttgactatca gtggggccca ggtggaggat 300
 gaagctgact actactgtta ctcaacagac gccagtggta atcatagggt gttcggcgga 360
 gggaccaagc tgaccgtcct aggtcagccc aaggtgcac cctcggtcac tctgttcccg 420
 cctctctctg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat cagtgaattc 480
 taccggggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 540

gaaaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cgccagcag ctatctgagc 600
 ctgacgcctg agcagtgga gtcacacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 660
 agcaccgtgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 699

<210> 472

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 472

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

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

 275 280 285
 Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Asp Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 473
 <211> 330
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide

 <400> 473
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60

 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125

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

 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320

 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 474

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 474

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Asp Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 475

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 475

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140

 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205

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

 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 476

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 476

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

 305 310 315 320
 Gln Asp Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330

 <210> 477
 <211> 334
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 477
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325

330

<210> 478

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 478

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1

5

10

15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20

25

30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35

40

45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50

55

60

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

65

70

75

80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

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

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145

150

155

160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165

170

175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180

185

190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 479

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 479

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

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

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

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

 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 480

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 480

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 481

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 481

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

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

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

 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 482

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 482

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

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

115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330
 <210> 483
 <211> 334
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 483
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20	25	30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser		
35	40	45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser		
50	55	60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr		
65	70	75
80		
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys		
85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys		
100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro		
115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys		
130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp		
145	150	155
160		
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu		
165	170	175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu		
180	185	190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn		
195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly		
210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys		
225	230	235
240		
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr		
245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn		
260	265	270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
325 330

<210> 484

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 484

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

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

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

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

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

195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Asp Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 485

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 485

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

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

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

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

 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 486
<211> 329
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 486

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Asp Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 487

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 487

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 488

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 488

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Asp Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325 330

<210> 489

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 489

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330

<210> 490

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 490

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95

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

<210> 491

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 491

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 325 330
 <210> 492
 <211> 329
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 492
 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
 20 25 30

 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85

90

95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100

105

110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

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

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145

150

155

160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165

170

175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180

185

190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195

200

205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210

215

220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225

230

235

240

Met Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu Gly Phe Tyr

245

250

255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260

265

270

Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275

280

285

Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290

295

300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305

310

315

320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 493

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 493

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr

65 70 75 80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

<210> 494

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 494

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325

330

<210> 495

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 495

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

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

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
325 330

<210> 496

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 496

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Asp Asp Tyr

20 25 30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

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

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

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

 515 520 525
 Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys
 530 535 540
 Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu
 545 550 555 560

Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser
565 570 575

Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580

<210> 497

<211> 584

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 497

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

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

450 455 460

Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro

465 470 475 480

Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser

485 490 495

Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly

500 505 510

Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys

515 520 525

Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys

530 535 540

Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu

545 550 555 560

Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser

565 570 575

Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580

<210> 498

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 498

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

 Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
 115 120 125
 Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
 130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160

 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205
 Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220

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

275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445
Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile		
450	455	460
Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu		
465	470	475
Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala		
485	490	495
Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn		
500	505	510
Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro		
515	520	525

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
530 535 540

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
545 550 555 560
Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
565 570 575
Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580

<210> 499

<211> 588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 499

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140
 Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
 145 150 155 160
 Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
 165 170 175
 Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
 180 185 190
 Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
 195 200 205

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

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

 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350
 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu
450 455 460

Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn
465 470 475 480

Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn
485 490 495

Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser
500 505 510

Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys
515 520 525

Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His
530 535 540

Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys
545 550 555 560

Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln
565 570 575

His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580 585

<210> 500

<

211> 588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 500

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly

225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met

245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His

260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val

275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr

290 295 300

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly

305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile

325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser

355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu

370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro

385 390 395 400

Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val

405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met

420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser

435 440 445

Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu

450 455 460

Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn

465 470 475 480

Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn

485 490 495
Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser

500 505 510
Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys

515 520 525
Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His

530 535 540
Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys

545 550 555 560
Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln

565 570 575
His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580 585

<210> 501

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 501

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His
195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
225 230 235 240

Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
245 250 255

Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
260 265 270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val

340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
400		
Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445
Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile		
450	455	460
Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu		
465	470	475
480		
Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala		
485	490	495
Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn		
500	505	510
Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro		
515	520	525
Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro		
530	535	540
Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg		
545	550	555
560		
Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg		
565	570	575
Thr His Gly Ser Glu Asp Ser		
580		

<210> 502

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 502

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala
165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val
180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415
Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met		
420	425	430
His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser		
435	440	445

Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile
450 455 460

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
465 470 475 480

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
485 490 495

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
500 505 510

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro
515 520 525

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
530 535 540

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
545 550 555 560

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
565 570 575

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580

<210> 503

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 503

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val

50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys			
	85	90	95
Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly			
	100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
	115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala			
	130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
	145	150	155
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
	165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
	180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			
	195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys			
	210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
	225	230	235
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
	275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr			
	290	295	300

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile
450 455 460

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
465 470 475 480

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
485 490 495

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
500 505 510

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro
515 520 525

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
530 535 540

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg

545 550 555 560
Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
 565 570 575

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
 580

<210> 504

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 504

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala
130 135 140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val
145 150 155 160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
		240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val		
275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr		
290	295	300
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly		
305	310	315
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile		
325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val		
340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser		
355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu		
370	375	380
Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro		
385	390	395
Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val		
405	410	415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile
450 455 460

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
465 470 475 480

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
485 490 495

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
500 505 510

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro
515 520 525

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
530 535 540

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
545 550 555 560

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
565 570 575

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580

<210> 505

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 505

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

20	25	30
Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val		
35	40	45
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val		
50	55	60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr		
65	70	75
80		
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys		
85	90	95
Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly		
100	105	110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser		
115	120	125
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala		
130	135	140
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val		
145	150	155
160		
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala		
165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val		
180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His		
195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys		
210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly		
225	230	235
240		
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met		
245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His		
260	265	270

Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
290 295 300

Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
305 310 315 320

Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
325 330 335

Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
355 360 365

Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
370 375 380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile
450 455 460

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
465 470 475 480

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
485 490 495

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
500 505 510

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

515 520 525
Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
530 535 540

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
545 550 555 560

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
565 570 575

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580

<210> 506

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 506

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser Val Val Arg Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Asp Asp Tyr
20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser
115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130	135	140	
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
145	150	155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
	165	170	175
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
	180	185	190
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			
	195	200	205
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys			
	210	215	220
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
	245	250	255
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
	260	265	270
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
	275	280	285
His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr			
	290	295	300
Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly			
305	310	315	320
Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile			
	325	330	335
Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val			
	340	345	350
Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys Met Thr Lys Asn Gln Val Ser			
	355	360	365
Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu			
	370	375	380

Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
385 390 395 400

Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
420 425 430

His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
435 440 445

Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile
450 455 460

Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
465 470 475 480

Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
485 490 495

Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
500 505 510

Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro
515 520 525

Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro
530 535 540

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
545 550 555 560

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
565 570 575

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580

<210> 507

<211> 588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 507

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
		320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
		400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu		
450	455	460
Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn		
465	470	475
		480
Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn		
485	490	495

Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser
500 505 510

Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys
515 520 525

Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His
530 535 540

Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys
545 550 555 560

Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln
565 570 575

His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580 585

<210> 508

<211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 508

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

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

100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr

 290 295 300
 Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met

450 455 460

Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp

465 470 475 480

Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys

485 490 495

Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala

500 505 510

Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu

515 520 525

Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg

530 535 540

Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu

545 550 555 560

Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His

565 570 575

Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580 585

<210> 509

<211> 588

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 509

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

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

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

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

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

450 455 460

Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn

465 470 475 480

Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn

 485 490 495

Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser

 500 505 510

Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys

 515 520 525

Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His

 530 535 540

Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys

545 550 555 560

Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln

 565 570 575

His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

 580 585

<210> 510

<

211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 510

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

1 5 10 15

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

 20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met
 450 455 460
 Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp
 465 470 475 480
 Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
 485 490 495
 Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala

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

Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His

565 570 575

Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580 585

<210> 511

<211> 592

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 511

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

				165				170				175			
Thr	Phe	Pro	Ala	Val	Leu	Gln	Ser	Ser	Gly	Leu	Tyr	Ser	Leu	Ser	Ser
				180				185				190			
Val	Val	Thr	Val	Pro	Ser	Ser	Ser	Leu	Gly	Thr	Gln	Thr	Tyr	Ile	Cys
				195				200				205			
Asn	Val	Asn	His	Lys	Pro	Ser	Asn	Thr	Lys	Val	Asp	Lys	Lys	Val	Glu
				210				215				220			
Pro	Lys	Ser	Cys	Asp	Lys	Thr	His	Thr	Cys	Pro	Pro	Cys	Pro	Ala	Pro
225				230				235				240			
Glu	Leu	Leu	Gly	Gly	Pro	Ser	Val	Phe	Leu	Phe	Pro	Pro	Lys	Pro	Lys
				245				250				255			
Asp	Thr	Leu	Met	Ile	Ser	Arg	Thr	Pro	Glu	Val	Thr	Cys	Val	Val	Val
				260				265				270			
Asp	Val	Ser	His	Glu	Asp	Pro	Glu	Val	Lys	Phe	Asn	Trp	Tyr	Val	Asp
				275				280				285			
Gly	Val	Glu	Val	His	Asn	Ala	Lys	Thr	Lys	Pro	Cys	Glu	Glu	Gln	Tyr
290				295				300							
Gly	Ser	Thr	Tyr	Arg	Cys	Val	Ser	Val	Leu	Thr	Val	Leu	His	Gln	Asp
305				310				315				320			
Trp	Leu	Asn	Gly	Lys	Glu	Tyr	Lys	Cys	Lys	Val	Ser	Asn	Lys	Ala	Leu
				325				330				335			
Pro	Ala	Pro	Ile	Glu	Lys	Thr	Ile	Ser	Lys	Ala	Lys	Gly	Gln	Pro	Arg
				340				345				350			
Glu	Pro	Gln	Val	Tyr	Thr	Leu	Pro	Pro	Ser	Arg	Glu	Glu	Met	Thr	Lys
				355				360				365			
Asn	Gln	Val	Ser	Leu	Thr	Cys	Leu	Val	Lys	Gly	Phe	Tyr	Pro	Ser	Asp
370				375				380							
Ile	Ala	Val	Glu	Trp	Glu	Ser	Asn	Gly	Gln	Pro	Glu	Asn	Asn	Tyr	Lys
385				390				395				400			
Thr	Thr	Pro	Pro	Val	Leu	Asp	Ser	Asp	Gly	Ser	Phe	Phe	Leu	Tyr	Ser
				405				410				415			

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly Gln Asp Arg
450 455 460
His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys
465 470 475 480

Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp
485 490 495
Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala
500 505 510
Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val
515 520 525
Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg
530 535 540

Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys
545 550 555 560
Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys
565 570 575
Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580 585 590

<210> 512

<211> 592

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 512

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Pro Ser Ser Leu Thr Gly Ser Thr Gly Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

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

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

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

 515 520 525

Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg
530 535 540

Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys
545 550 555 560

Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys
565 570 575

Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580 585 590

<210> 513
<211> 587
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic peptide
<400> 513

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr
20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Asp Pro Ser Ser Leu Thr Gly Ser Thr Gly Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175

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

 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300

 Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys
 355 360 365

 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met
 450 455 460
 Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp
 465 470 475 480
 Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
 485 490 495

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

 Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His
 565 570 575
 Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
 580 585

 <210> 514
 <211> 587
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 514
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg

1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asn Tyr

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

 85 90 95
 Ala Arg Asp Pro Ser Ser Leu Thr Gly Ser Thr Gly Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140
 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205
 Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

 210 215 220
 Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
 225 230 235 240
 Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
 245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met
 450 455 460
 Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp
 465 470 475 480
 Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
 485 490 495
 Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala

500 505 510
 Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu
 515 520 525
 Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg

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

<210> 515

<211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 515

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

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

115	120	125
Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser		
130	135	140
Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu		
145	150	155
Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His		
165	170	175
Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser		
180	185	190
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys		
195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys Met Thr Lys		
355	360	365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met
450 455 460

Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp
465 470 475 480

Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
485 490 495

Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala
500 505 510

Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu
515 520 525

Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg
530 535 540

Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu
545 550 555 560

Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His
565 570 575

Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580 585

<210> 516
<211> 587
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 516

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu

210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp

275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr

290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys

355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

405 410 415

Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser

420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met

450 455 460

Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp

465 470 475 480
 Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys

 485 490 495
 Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala
 500 505 510
 Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu
 515 520 525
 Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg
 530 535 540
 Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu

 545 550 555 560
 Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His
 565 570 575
 Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
 580 585
 <210> 517
 <211> 587
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic peptide
 <400> 517
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Pro Ser Ser Leu Thr Gly Ser Thr Gly Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140

 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser
 180 185 190
 Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
 195 200 205

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

 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys		
385	390	395
		400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met		
450	455	460
Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp		
465	470	475
		480
Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys		
485	490	495
Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala		
500	505	510
Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu		
515	520	525
Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg		
530	535	540
Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu		
545	550	555
		560
Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His		
565	570	575

Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580

585

<210> 518

<211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 518

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

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

 245 250 255
 Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
 260 265 270
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 275 280 285
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
 290 295 300
 Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp

 305 310 315 320
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 325 330 335
 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 340 345 350
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys Met Thr Lys
 355 360 365
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp

 370 375 380
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 385 390 395 400
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 405 410 415
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435 440 445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met

450 455 460

Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp

465 470 475 480

Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys

485 490 495

Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala

500 505 510

Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu

515 520 525

Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg

530 535 540

Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu

545 550 555 560

Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His

565 570 575

Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580 585

<210> 519

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic peptide

<400> 519

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35	40	45	
Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys			
85	90	95	
Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly			
100	105	110	
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser			
115	120	125	
Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala			
130	135	140	
Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val			
145	150	155	160
Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala			
165	170	175	
Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val			
180	185	190	
Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His			
195	200	205	
Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys			
210	215	220	
Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly			
225	230	235	240
Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met			
245	250	255	
Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His			
260	265	270	
Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val			
275	280	285	

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

 Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val
 405 410 415

 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile
 450 455 460
 Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu
 465 470 475 480

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

530 535 540

Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg

545 550 555 560

Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg

 565 570 575

Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

 580

<210> 520

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 520

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

 20 25 30

Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser

 35 40 45

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

 50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

 85 90 95

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

 100 105 110

Ala Glu Ser Phe Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp

130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160
 Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175
 Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190
 Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220
 Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235
 <210> 521
 <211> 472
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 521

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

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

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

405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470

<210> 522

<211> 236

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 522

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

Gln Gly Ile Ser Asn Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 50 55 60
 Ala Pro Lys Leu Leu Ile Phe Ala Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val
 65 70 75 80
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

85 90 95
 Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
 100 105 110

Ala Glu Ser Phe Pro His Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
 115 120 125

Lys Arg Thr Val Ala Ala Pro Ser Val Phe Ile Phe Pro Pro Ser Asp
 130 135 140

Glu Gln Leu Lys Ser Gly Thr Ala Ser Val Val Cys Leu Leu Asn Asn
 145 150 155 160

Phe Tyr Pro Arg Glu Ala Lys Val Gln Trp Lys Val Asp Asn Ala Leu
 165 170 175

Gln Ser Gly Asn Ser Gln Glu Ser Val Thr Glu Gln Asp Ser Lys Asp
 180 185 190

Ser Thr Tyr Ser Leu Ser Ser Thr Leu Thr Leu Ser Lys Ala Asp Tyr
 195 200 205

Glu Lys His Lys Val Tyr Ala Cys Glu Val Thr His Gln Gly Leu Ser
 210 215 220

Ser Pro Val Thr Lys Ser Phe Asn Arg Gly Glu Cys
 225 230 235

<210> 523

<211> 472

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 523

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly
 20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50

55

60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr

65

70

75

80

Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85

90

95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100

105

110

Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala

115

120

125

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

130

135

140

Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr

145

150

155

160

Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro

165

170

175

Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val

180

185

190

His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser

195

200

205

Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile

210

215

220

Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val

225

230

235

240

Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

245

250

255

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

260

265

270

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

275

280

285

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

290 295 300
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln

 305 310 315 320
 Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Asp His His
 325 330 335
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 340 345 350
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 355 360 365
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

 370 375 380
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 385 390 395 400
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 405 410 415
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 420 425 430
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe

 435 440 445
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr Gln Lys
 450 455 460
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 524
 <211> 231
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 524
 Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
 1 5 10 15

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

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr
85 90 95
Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Phe Glu Ser Ser
100 105 110
Thr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro
115 120 125
Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu
130 135 140

Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe Tyr Pro
145 150 155 160
Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala
165 170 175
Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala
180 185 190
Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg
195 200 205

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
210 215 220
Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 525

<211> 477

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 525

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Asn Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys

65 70 75 80

Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Pro Ser Ser Leu Thr Gly Ser

115 120 125

Thr Gly Tyr Tyr Gly Met Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr

130 135 140

Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro

145 150 155 160

Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val

165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala

180 185 190

Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys

225 230 235 240
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 260 265 270
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu
 275 280 285

 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 290 295 300
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 305 310 315 320
 Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
 325 330 335
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 340 345 350

 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 355 360 365
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 370 375 380
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 385 390 395 400
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 405 410 415

 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
 420 425 430
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 435 440 445
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 450 455 460
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470 475

<210>

526

<211> 231

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 526

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly

1 5 10 15

Ser Trp Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser

20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp

35 40 45

Lys Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu

50 55 60

Val Ile Tyr Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe

65 70 75 80

Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr

85 90 95

Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Phe Glu Ser Ser

100 105 110

Thr Glu Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gln Pro

115 120 125

Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu Glu Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Ala Val Thr Val Ala Trp Lys Ala Asp Ser Ser Pro Val Lys Ala

165 170 175

Gly Val Glu Thr Thr Thr Pro Ser Lys Gln Ser Asn Asn Lys Tyr Ala

180 185 190

Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser His Arg

195 200 205

Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu Lys Thr
210 215 220

Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
225 230

<210> 527
<211> 477
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 527

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

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

130 135 140
Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro
145 150 155 160
Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val
165 170 175

Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala
 180 185 190
 Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly
 195 200 205
 Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly
 210 215 220
 Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys
 225 230 235 240
 Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys
 245 250 255
 Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
 260 265 270
 Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
 275 280 285
 Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
 290 295 300
 Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
 305 310 315 320
 Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
 325 330 335
 Thr Val Asp His His Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 340 345 350
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
 355 360 365
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 370 375 380
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 385 390 395 400
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 405 410 415
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

420 425 430
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
435 440 445
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser

450 455 460
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470 475

<210> 528

<211> 232

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 528

Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly

1 5 10 15

Ser Trp Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser

20 25 30

Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys

35 40 45

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

50 55 60

Val Ile Ser Glu Asp Ala Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe

65 70 75 80

Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala

85 90 95

Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ala Ser

100 105 110

Gly Asn His Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly

115 120 125

Gln Pro Lys Ala Ala Pro Ser Val Thr Leu Phe Pro Pro Ser Ser Glu

130 135 140

Glu Leu Gln Ala Asn Lys Ala Thr Leu Val Cys Leu Ile Ser Asp Phe

[illegible]

Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys

225

<210> 529

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 529

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ser

20 25 30

Val Val Arg Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Val Asp Asp Tyr Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr

65 70 75 80

Arg Tyr Ala Asp Ala Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser

85 90 95

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

100 105 110

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

355 360 365
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 370 375 380
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 385 390 395 400
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 405 410 415
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

 420 425 430
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 435 440 445
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 465 470
 <210> 530
 <211> 233
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

 <400> 530
 Met Ala Trp Ala Leu Leu Leu Leu Thr Leu Leu Thr Gln Gly Thr Gly
 1 5 10 15
 Ser Trp Ala Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser
 20 25 30
 Pro Gly Gln Thr Ala Arg Ile Thr Cys Ser Gly Asp Ala Leu Pro Lys
 35 40 45
 Lys Tyr Ala Tyr Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu
 50 55 60

 Val Ile Ser Glu Asp Ala Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe
 65 70 75 80
 Ser Gly Ser Ser Ser Gly Thr Met Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Ala

85 90 95
 Gln Val Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Tyr Ser Thr Asp Ala Ser
 100 105 110
 Gly Asn His Arg Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly
 115 120 125

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

Tyr Ala Ala Ser Ser Tyr Leu Ser Leu Thr Pro Glu Gln Trp Lys Ser
 195 200 205
 His Arg Ser Tyr Ser Cys Gln Val Thr His Glu Gly Ser Thr Val Glu
 210 215 220
 Lys Thr Val Ala Pro Thr Glu Cys Ser
 225 230

<210> 531

<211> 473

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 531

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

50 55 60
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr

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

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

 195 200 205
 Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr
 210 215 220
 Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys
 225 230 235 240
 Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 245 250 255
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

 260 265 270
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 275 280 285
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
 290 295 300

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
 305 310 315 320
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Asp His

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

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

 450 455 460
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

465 470

<210> 532

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 532

atggacatga ggggtgccgc tcagtcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtgaca tccagatgac ccagctcca tcttccgtgt ctgcatctgt tggagacaga	120
gtcaccatca ctgtcgggc gagtcagggt attagcaact ggtagcctg gtatcagcag	180

aaaccaggga aagcccctaa gctcctgac tttgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240

ccatcaaggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca cctcaccat cagcagcctg 300

cagcctgaag attttgcaac ttactattgt caacaggctg aaagtittcc tcacactttc 360

ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacga acggtggctg caccatctgt ctcatcttc 420

ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aagggtggata acgccctcca atcgggtaac 540

tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600

ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaaagtct acgcctgcga agtcacccat 660

cagggcctga gctcgccctg cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 533

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 533

atggacatga gggtgcccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctgtt ggagctggg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc tttagcagct atgacatgag ctgggtccgc 180

caggctccag ggaaggggct ggaatgggtg tcacttatta gtggtggtgg tagtcaaaca 240

tactacgcag aatccgtgaa gggccggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300

ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatattt ctgtgcgtcc 360

cccagtggcc actacttcta cgctatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcacctg 420

tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc ttccccctgg caccctctc caagagcacc 480

tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca cttccccggc tgtcctacag 600

tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag ctgggacacc 660

cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt 720

gagcccaaat ctgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gcccagcacc tgaactcctg 780

gggggaccgt cagtcttctt cttccccca aaaccaagg acaccctcta tatcaccgg 840

gagcctgagg tcacatgcgt ggtggtggac gtgagccacg aagaccctga ggtcaagttc 900

aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgtg cgaggagcag 960

tacggcagca cgtaccgttg cgtcagcgtc ctcaccgtcc tgcaccagga ctggctgaat 1020
ggcaaggagt acaagtgcaa ggtgtccaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1080
atctccaaag ccaaaggga gccccgagaa ccacaggtgt acaccctgcc cccatcccgg 1140

gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200
gacatcgccg tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactacaa gaccacgcct 1260
cccgtgctgg actccgacgg ctctctcttc ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 1320
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacaaccac 1380
tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggcaaa 1416

<210> 534

<211> 708

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 534

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgaca tccagatgac ccagctcca tcttccgtgt ctgcatctgt tggagacaga 120
gtcaccatca cttgtcgggc gagtcagggt attagcaact ggtagcctg gtatcagcag 180
aaaccaggga aagccccctaa gctcctgatc tttgctgcat ccagtttgca aagtggggtc 240
ccatcaagggt tcagcggcag tggatctggg acagatttca ccctcaccat cagcagcctg 300
cagcctgaag attttgcaac ttactattgt caacaggctg aaagtittcc tcacactttc 360
ggcggaggga ccaaggtgga gatcaaacga acggtggctg caccatctgt cttcatcttc 420
ccgccatctg atgagcagtt gaaatctgga actgcctctg ttgtgtgcct gctgaataac 480

ttctatccca gagaggccaa agtacagtgg aaggtggata acgccctcca atcgggtaac 540
tcccaggaga gtgtcacaga gcaggacagc aaggacagca cctacagcct cagcagcacc 600
ctgacgctga gcaaagcaga ctacgagaaa cacaagctct acgctgcga agtcacccat 660
cagggcctga gctcgcccgt cacaagagc ttcaacaggg gagagtgt 708

<210> 535

<211> 1416

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 535

atggacatga ggggtgccgc tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60
cgctgtgagg tgcagctgtt ggagctggg ggaggcttgg tacagcctgg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc tttagcagct atgacatgag ctgggtccgc 180
caggctccag ggaaggggct ggaatgggtg tcacttatta gtggtgggtg tagtcaaaca 240
tactacgcag aatccgtgaa gggccggttc accatctcca gagacaattc caagaacacg 300
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ccgtatattt ctgtgcgtcc 360
cccagtggcc actacttcta cgctatggac gtctggggcc aagggaccac ggtcacctg 420
tcctcagcct ccaccaaggg cccatcggtc tccccctgg caccctctc caagagcacc 480
tctgggggca cagcggccct gggctgcctg gtcaaggact acttccccga accggtgacg 540

gtgtcgtgga actcaggcgc cctgaccagc ggcgtgcaca cttccccgc tgcctacag 600
tcctcaggac tctactcct cagcagcgtg gtgaccgtgc cctccagcag ctgggcacc 660
cagacctaca tctgcaacgt gaatcacaag cccagcaaca ccaaggtgga caagaaagt 720
gagcccaaat ctgtgacaa aactcacaca tgcccaccgt gccagcacc tgaactcctg 780
gggggaccgt cagtcttctt ctcccccca aaaccaagg acacctcat gatctcccg 840
acccctgagg tcacatgctg ggtggtggac gtgagccacg aagacctga ggtcaagttc 900
aactggtacg tggacggcgt ggaggtgcat aatgccaaga caaagccgtg cgaggagcag 960

tacggcagca cgtaccgttg cgtcagcgtc ctaccgtgg accaccacga ctggctgaat 1020
ggcaaggagt acaagtgc aaagtgtcaac aaagccctcc cagcccccat cgagaaaacc 1080
atctccaaag ccaaagggca gccccgagaa ccacaggtgt acacctgcc cccatcccgg 1140
gaggagatga ccaagaacca ggtcagcctg acctgcctgg tcaaaggctt ctatcccagc 1200
gacatgcgcc tggagtggga gagcaatggg cagccggaga acaactaaa gaccacgct 1260
cccgctgtgg actccgacgg ctcttcttct ctctatagca agctcaccgt ggacaagagc 1320
aggtggcagc aggggaacgt cttctcatgc tccgtgatgc atgaggctct gcacagccac 1380

tacacgcaga agagcctctc cctgtctccg ggcaaa 1416

<210> 536
<211> 693
<212> DNA
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polynucleotide
<400> 536

atggcctggg ctctgctgct cctcacctc ctactcagg gcacagggtc ctgggcctcc 60

tatgagctga ctcagccacc ctcagtgtcc gtgtccccag gacagacagc cagcatcacc 120
tgctctggag ataaattggg ggataaatat gcttcctggt atcagcagaa gccaggccag 180
tccccgtgac tggatcattta tcaagataga aagcgccct cagggatccc tgagcgattc 240
tctggctcca actctgggaa cacagccact ctgacatca gcgggacca ggctatggat 300

gaggctgact attactgtca ggcgttcgaa agtagcactg aggtattcgg cggagggacc 360
aagctgaccg tcttaggtca gccaaggct gcaccctcgg tctctgtt cccgcctcc 420
tctgaggagc ttcaagccaa caagccaca ctggtgtgtc tcatcagtga cttctaccg 480
ggagccgtga cagtggcctg gaaggcagat agcagccccg tcaaggcggg agtggaacc 540
accacacct ccaacaag caacaacaag tacgcgcca gcagctatct gacctgacg 600
cctgagcagt ggaagtccca cagaagctac agctgccagg tcacgcatga agggagcacc 660
gtggagaaga cagtggcccc tacagaatgt tca 693

<210> 537

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 537

atggcctggg ctctgtctgt cctcacctc ctcactcagg gcacagggtc ctgggcctcc 60
tatgagctga ctcagccacc ctcagtgtcc gtgtccccag gacagacagc cagcatcacc 120
tgctctggag ataaattggg ggataaatat gcttcctggt atcagcagaa gccaggccag 180
tccccgtgac tggatcattta tcaagataga aagcgccct cagggatccc tgagcgattc 240
tctggctcca actctgggaa cacagccact ctgacatca gcgggacca ggctatggat 300
gaggctgact attactgtca ggcgttcgaa agtagcactg aggtattcgg cggagggacc 360

aagctgaccg tcttaggtca gccaaggct gcaccctcgg tctctgtt cccgcctcc 420
tctgaggagc ttcaagccaa caagccaca ctggtgtgtc tcatcagtga cttctaccg 480
ggagccgtga cagtggcctg gaaggcagat agcagccccg tcaaggcggg agtggaacc 540
accacacct ccaacaag caacaacaag tacgcgcca gcagctatct gacctgacg 600
cctgagcagt ggaagtccca cagaagctac agctgccagg tcacgcatga agggagcacc 660
gtggagaaga cagtggcccc tacagaatgt tca 693

<210> 538

<211> 693

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 538

atggcctggg ctctgtgct cctcacctc ctactcagg gcacagggtc ctgggcctcc	60
tatgagctga ctcagccacc ctcagtgtcc gtgtccccag gacagacagc cagcatcacc	120
tgctctggag ataaattggg ggataaatat gcttcctggg atcagcagaa gccaggccag	180
tcccctgtgc tggtcattta tcaagataga aagcggccct cagggatccc tgagcgattc	240
tctggctcca actctgggaa cacagccact ctgaccatca gcgggaccca ggctatggat	300
gaggctgact attactgtca ggcgttcgaa agtagcactg aggtattcgg cggagggacc	360
aagctgaccg tcctaggica gccaaggct gcaccctcgg tcactctgtt cccgccctcc	420
tctgaggagc ttcaagccaa caaggccaca ctggtgtgtc tcattcagtga cttctaccgc	480
ggagccgtga cagtggcctg gaaggcagat agcagccccg tcaaggcggg agtggaacc	540
accacacctt ccaaacaaag caacaacaag tacgcggcca gcagctatct gaggctgacg	600
cctgagcagt ggaagtccca cagaagctac agctgccagg tcacgcatga agggagcacc	660
gtggagaaga cagtggcccc tacagaatgt tca	693

<210> 539

<211> 1431

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 539

atggacatga gggtgccccg tcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg	60
cgctgtcagg tgcagctggt ggagtcctgg ggaggcgtgg tccagcctgg gagtccttg	120
agactctcct gtgcagcgtc cggttcacc ttcagtaact atggcatgca ttgggtccgc	180
caggctccag gcaaggggct ggagtgggtg gcacttatct ggatgatgc aagtaaaaaa	240
tactatgcag aatccgtgaa gggccgattc accatctcca gagacaattc caagaacacg	300
ctgtatctgc aaatgaacag cctgagagcc gaggacacgg ctgcgtatta ctgtgcgaga	360
gacccctcga gtctaactgg aagtacgggt tactacggta tggacgtctg gggccaaggg	420
accacggtca ccgtgtcctc agcctccacc aagggcccat cggctttccc cctggcaccc	480
tcctccaaga gcacctctgg gggcacagcg gccctgggct gcctgggtcaa ggactacttc	540
cccgaaccgg tgacggtgtc gtggaactca ggcgcctga ccagcggcgt gcacaccttc	600

ccggctgtcc tacagtctc aggactctac tccctcagca gcgtgggtgac cgtgccctcc 660
 agcagcttgg gcacccagac ctacatctgc aacgtgaatc acaagcccag caacaccaag 720
 gtggacaaga aagttgagcc caaatcttgt gacaaaactc acacatgccc accgtgccc 780

gcacctgaac tcctgggggg accgtcagtc ttctcttcc ccccaaaacc caaggacacc 840
 ctcatgatct cccggacccc tgaggtcaca tgcgtgggtg tggacgtgag ccacgaagac 900
 cctgaggta agttcaactg gtacgtggac ggcgtggagg tgcataatgc caagacaaag 960
 ccgtgcgagg agcagtacgg cagcacgtac cgttgcgtca gcgtcctcac cgtggaccac 1020
 cagactggc tgaatggcaa ggagtacaag tgcaaggtgt ccaacaaagc cctcccagcc 1080
 cccatcgaga aaaccatctc caaagccaaa gggcagcccc gagaaccaca ggtgtacacc 1140
 ctgcccccat cccgggagga gatgaccaag aaccaggtca gcctgacctg cctgggtcaa 1200

ggctttctatc ccagcgacat cgccgtggag tgggagagca atgggcagcc ggagaacaac 1260
 tacaagacca cgctcccggt gctggactcc gacggctcct tcttctctta tagcaagctc 1320
 accgtggaca agagcaggtg gcagcagggg aacgtcttct catgctccgt gatgcatgag 1380
 gctctgcaca gccactacac gcagaagagc ctctccctgt ctccgggcaa a 1431

<210> 540
 <211> 699
 <212> DNA
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polynucleotide
 <400> 540

atggcctggg ctctgtctgt cctcaccctc ctactcagg gcacagggtc ctgggcctcc 60
 tatgagctga cacagccacc ctcggtgtca gtgtccccag gacaaacggc caggatcacc 120

tgctctggag atgcattgcc aaaaaatat gcttattggt accagcagaa gccaggccag 180
 gcccctgtgc tggtcattctc tgaggacgcc aaacgacct cccggatccc tgagagattc 240
 tctggctcca gtcaggagc aatggccacc ttgactatca gtggggccca ggtggaggat 300
 gaagctgact actactgtta ctcaacagac gccagtggta atcatagggt gttcggcgga 360
 gggaccaagc tgaccgtcct aggtcagccc aaggtgcac cctcggtcac tctgttcccg 420
 ccctctcttg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat cagtgacttc 480
 taccggggag ccgtgacagt ggcctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggcgggagtg 540

gaaaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cggccagcag ctatctgagc 600
 ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg 660

agcacctgg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca 699

<210> 541

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 541

atggacatga ggggtcccg ctcagctcctg gggctcctgc tgctgtggct gagaggtgcg 60

cgctgtgagg tgcagctggg ggagctctgg ggaagtgtgg tacggccggg ggggtccctg 120

agactctcct gtgcagcctc tggattcacc gttgatgatt atagcatgag ctgggtccgc 180

caagttccag ggaaggggct ggagtgggtg tctggcatta attggaatgc tggtaggaca 240

cgttatgcag acgtctgtaa gggccgattc accatctcca gagacagcgc caaaaactcc 300

ctgtatctgc aaatgaacag tctgagagcc gaggatacgg ctttatatta ctgtgcgaga 360

gaattcaata acttcgagtc caactgggtc gacccctggg gccagggaac cctgggtcacc 420

gtgtcctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcacccctc ctccaagagc 480

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtcaagg actacttccc cgaaccggtg 540

acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acaccttccc ggctgtccta 600

cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgccctccag cagcttgggc 660

accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 720

gttagcccaaatcttgta caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780

ctggggggac cgtcagctct cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct ctatatcacc 840

cgggagcctg aggtcacatg cgtggtggtg gacgtgagcc acgaagaccc tgaggtcaag 900

ttcaactggt acgtggacgg cgtggagggtg cataatgcca agacaaagcc gtgcgaggag 960

cagtacggca gcacgtaccg ttgcgtcagc gtccctaccg tctgcacca ggactggctg 1020

aatggcaagg agtacaagtg caaggtgtcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080

accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gccccatcc 1140

cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tgggtcaaagg cttctatccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260

cctcccgctg tggactccga cggctccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag 1320

agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgcctcgtga tgcatgaggc tctgcacaac 1380

cactacacgc agaagagcct ctccctgtct ccgggcaaa 1419

<210> 542

<211> 699

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 542

```
atggcctggg ctctgctgct cctcacccctc ctactcagg gcacagggtc ctgggcctcc      60
tatgagctga cacagccacc ctcggtgtca gtgtccccag gacaaacggc caggatcacc      120
tgctctggag atgcattgcc aaaaaatat gcttattggt accagcagaa gccaggccag      180
gccccctgtgc tggatcatctc tgaggacgcc aaacgaccct cgggatccc tgagagattc      240
tctggctcca gtcaggagc aatggccacc ttgactatca gtggggccca ggtggaggat      300
gaagctgact actactgtta ctcaacagac gccagtggta atcatagggt gttcggcgga      360
```

```
gggaccaagc tgaccgtcct aggtcagccc aaggctgcac cctcggtcac tctgttcccg      420
ccctctcttg aggagcttca agccaacaag gccacactgg tgtgtctcat cagtgaattc      480
taccggggag ccgtgacagt ggccctggaag gcagatagca gccccgtcaa ggccgggagtg      540
gaaaccacca caccctccaa acaaagcaac aacaagtacg cgccagcag ctatctgagc      600
ctgacgcctg agcagtggaa gtcccacaga agctacagct gccaggtcac gcatgaaggg      660
agcacctggg agaagacagt ggcccctaca gaatgttca      699
```

<210> 543

<211> 1419

<212> DNA

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polynucleotide

<400> 543

```
atggacatga gggtgccccg tcagctcctg gggtcctctgc tgctgtggct gagaggtgcg      60
cgctgtgagg tgcagctggt ggagctctggg ggaagtgtgg tacggccggg ggggtccctg      120
agactctcct gtgcagcctc tggattcacc gttgatgatt atagcatgag ctgggtccgc      180
caagttccag ggaaggggct ggagtgggtg tctggcatta attggaatgc tggtaggaca      240
cgttatgcag acgctgtgaa gggccgattc accatctcca gagacagcg caaaaactcc      300
ctgtatctgc aaatgaacag tctgagagcc gaggatacgg ccttatatta ctgtgcgaga      360
```

```
gaattcaata acttcgagtc caactggttc gaccctggg gccagggaac cctggtcacc      420
gtgtcctcag cctccaccaa gggcccatcg gtcttcccc tggcacctc ctccaagagc      480
```

acctctgggg gcacagcggc cctgggctgc ctggtaagg actacttccc cgaaccggtg 540
acggtgtcgt ggaactcagg cgccctgacc agcggcgtgc acacattccc ggctgtccta 600
cagtcctcag gactctactc cctcagcagc gtggtgaccg tgcctccag cagcttgggc 660
accagacct acatctgcaa cgtgaatcac aagcccagca acaccaaggt ggacaagaaa 720
gttgagccca aatcttgtga caaaactcac acatgcccac cgtgcccagc acctgaactc 780

ctggggggac cgtcagtctt cctcttcccc ccaaaacca aggacaccct catgatctcc 840
cggaccctg aggtcacatg cgtgggtgtg gacgtgagcc acgaagacc tgaggtcaag 900
ttcaactggt acgtggacgg cgtggaggtg cataatgcca agacaaagcc gtgcgaggag 960
cagtacggca gcacgtaccg ttgcgtcagc gtcctcaccg tggaccacca cgactggctg 1020
aatggcaagg agtacaagtg caaggtgtcc aacaaagccc tcccagcccc catcgagaaa 1080
accatctcca aagccaaagg gcagccccga gaaccacagg tgtacaccct gcccccatcc 1140
cgggaggaga tgaccaagaa ccaggtcagc ctgacctgcc tggtaaaagg ctctatccc 1200

agcgacatcg ccgtggagtg ggagagcaat gggcagccgg agaacaacta caagaccacg 1260
cctccgtgc tggactccga cggtccttc ttctctata gcaagctcac cgtggacaag 1320
agcaggtggc agcaggggaa cgtcttctca tgctccgtga tgcattgaggc tctgcacagc 1380
cactacacgc agaagagcct ctccctgtct cggggcaaa 1419

<210> 544

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 544

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

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

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

325 330

<210> 545

<211> 330

<212>

PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 545

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu

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

245 250 255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 546

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 546

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45
Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50	55	60	
Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr			
65	70	75	80
Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys			
	85	90	95
Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys			
	100	105	110
Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro			
	115	120	125
Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys			
	130	135	140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp			
145	150	155	160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu			
	165	170	175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Asp			
	180	185	190
His His Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn			
	195	200	205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly			
	210	215	220
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu			
225	230	235	240
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr			
	245	250	255
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn			
	260	265	270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe			
	275	280	285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn			
	290	295	300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 547

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 547

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

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

130 135 140
Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly

325

<210> 548

<211> 334

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 548

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

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

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

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

 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330

 <210> 549
 <211> 334
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 549

 Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
 1 5 10 15
 Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

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

 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160
Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Arg Glu
 165 170 175
Glu Gln Tyr Asn Ser Thr Tyr Arg Val Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 180 185 190
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

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

 275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
 325 330

<210> 550

<211> 330

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 550

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15
Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30
 Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
 35 40 45
 Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
 50 55 60
 Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
 65 70 75 80
 Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
 85 90 95
 Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 100 105 110
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 115 120 125
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 130 135 140
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 145 150 155 160
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 165 170 175
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Asp
 180 185 190
 His His Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 551
<211> 330
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 551

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys
130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
325 330

<210> 552

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 552

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

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

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

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

 195 200 205
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 210 215 220
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 225 230 235 240
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260 265 270
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Ser His Tyr Thr
305 310 315 320
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
325

<210> 553

<211> 329

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 553

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

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

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

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

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

 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 245 250 255
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 260 265 270
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 275 280 285
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 290 295 300

 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 305 310 315 320
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 325

 <210> 554
 <211> 334
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 554

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys

1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr

20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser

35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys

85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115 120 125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys

130 135 140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145 150 155 160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165 170 175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180 185 190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195 200 205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210 215 220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225 230 235 240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
245 250 255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
260 265 270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
275 280 285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
290 295 300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
305 310 315 320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser
325 330

<210> 555
<211> 334
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 555

Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys
1 5 10 15

Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr
20 25 30

Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser
35 40 45

Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser
50 55 60

Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr
65 70 75 80

Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys
85 90 95

Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
100 105 110

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro

115

120

125

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Tyr Ile Thr Arg Glu Pro Glu Val Thr Cys

130

135

140

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

145

150

155

160

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

165

170

175

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

180

185

190

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

195

200

205

Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

210

215

220

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

225

230

235

240

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

245

250

255

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

260

265

270

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

275

280

285

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

290

295

300

Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

305

310

315

320

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Gly Ser

325

330

<210> 556

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 556

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

210 215 220

Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255
 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285

His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320
 Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile
 325 330 335
 Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val
 340 345 350

Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser
 355 360 365
 Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu
 370 375 380
 Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro
 385 390 395 400
 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
 405 410 415

Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445

Pro Gly

450

<210> 557

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 557

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys

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

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

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

 Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val
 405 410 415
 Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met
 420 425 430
 His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Asp Ser Leu Ser Leu Ser
 435 440 445
 Pro Gly
 450
 <210> 558

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 558

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ser Met Ser Trp Val Arg Gln Val Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Gly Ile Asn Trp Asn Ala Gly Arg Thr Arg Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Ser Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Leu Tyr Tyr Cys

85 90 95

Ala Arg Glu Phe Asn Asn Phe Glu Ser Asn Trp Phe Asp Pro Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser

115 120 125

Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala

130 135 140

Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val

145 150 155 160

Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala

165 170 175

Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val

180 185 190

Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His

195 200 205

Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys
 210 215 220
 Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly
 225 230 235 240
 Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met
 245 250 255

 Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His
 260 265 270
 Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val
 275 280 285
 His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr
 290 295 300
 Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly
 305 310 315 320

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

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

 Pro Gly

450

<210> 559

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 559

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys

195	200	205
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu		
210	215	220
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro		
225	230	235
		240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys		
245	250	255
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val		
260	265	270
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp		
275	280	285
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr		
290	295	300
Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp		
305	310	315
		320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu		
325	330	335
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg		
340	345	350
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys		
355	360	365
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp		
370	375	380
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp		
385	390	395
		400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser		
405	410	415
Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser		
420	425	430
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser		
435	440	445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 560

<211> 454

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 560

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Leu Ile Trp Tyr Asp Ala Ser Lys Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys

85 90 95

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

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr

115 120 125

Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser

130 135 140

Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu

145 150 155 160

Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His

165 170 175

Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180 185 190

Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys
195 200 205

Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu
210 215 220

Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
225 230 235 240

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
245 250 255

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val
260 265 270

Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
275 280 285

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
290 295 300

Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
305 310 315 320

Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
325 330 335

Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
340 345 350

Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
355 360 365

Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
370 375 380

Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp
385 390 395 400

Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
405 410 415

Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
420 425 430

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Asp Ser

435 440 445
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 450
 <210> 561
 <211> 454
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 561
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
 1 5 10 15

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

 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Ala Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Pro Ser Ser Leu Thr Gly Ser Thr Gly Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110
 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr
 115 120 125
 Lys Gly Pro Ser Val Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser
 130 135 140

 Gly Gly Thr Ala Ala Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu
 145 150 155 160
 Pro Val Thr Val Ser Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His
 165 170 175
 Thr Phe Pro Ala Val Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser

180	185	190	
Val Val Thr Val Pro Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys			
195	200	205	
Asn Val Asn His Lys Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu			
210	215	220	
Pro Lys Ser Cys Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro			
225	230	235	240
Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys			
245	250	255	
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val			
260	265	270	
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp			
275	280	285	
Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr			
290	295	300	
Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp			
305	310	315	320
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu			
325	330	335	
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg			
340	345	350	
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Glu			
355	360	365	
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Glu Gly Phe Tyr Pro Ser Asp			
370	375	380	
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Glu			
385	390	395	400
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser			
405	410	415	
Asp Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser			
420	425	430	

Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser

435

440

445

Leu Ser Leu Ser Pro Gly

450

<210> 562

<211> 583

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 562

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35

40

45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50

55

60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65

70

75

80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85

90

95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln

100

105

110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115

120

125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130

135

140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145

150

155

160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165

170

175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

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

450 455 460
Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu

465 470 475 480
Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala

485 490 495
Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn

500 505 510
Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro

515 520 525
Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro

530 535 540
Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg

545 550 555 560
Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg

565 570 575
Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580

<210> 563

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 563

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445
Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp
450 455 460
Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
465 470 475 480
Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe

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

Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
530 535 540
Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
545 550 555 560
Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
565 570 575
His Gly Ser Glu Asp Ser
580
<210> 564
<211> 583
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 564
Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
85 90 95
Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln
100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
 Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

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

 465 470 475 480
 Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala
 485 490 495
 Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn
 500 505 510
 Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro
 515 520 525
 Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro

 530 535 540
 Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg
 545 550 555 560
 Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg
 565 570 575
 Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
 580
 <210> 565
 <211> 582
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 565

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

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

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

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

195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp
210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly
225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445
Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp

450 455 460
Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe

465 470 475 480
Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe

485 490 495

Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn
500 505 510
Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro Pro
515 520 525
Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
530 535 540
Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
545 550 555 560
Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
565 570 575
His Gly Ser Glu Asp Ser
580

<210> 566

<211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 566

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

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

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

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met
450 455 460

Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp
465 470 475 480

Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys
485 490 495

Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala
500 505 510

Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu
515 520 525

Lys Ala Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg
530 535 540

Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu
545 550 555 560

Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His
565 570 575

Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser
580 585

<210> 567

<211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 567

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Gly Gly Gly Gly Ser Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met

450 455 460
Arg Gln Leu Ile Asp Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp

465 470 475 480
Leu Val Pro Glu Phe Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys

485 490 495
Glu Trp Ser Ala Phe Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala

500 505 510
Asn Thr Gly Asn Asn Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu

515 520 525
Lys Glu Lys Pro Pro Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg

530 535 540
Leu Thr Cys Pro Ser Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu

545 550 555 560
Phe Leu Glu Arg Phe Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His

565 570 575
Leu Ser Ser Arg Thr His Gly Ser Glu Asp Ser

580 585

<210> 568

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 568

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
565 570 575

His Gly Ser Glu Asp Ser
580

<210> 569

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 569

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

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

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala
130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser
145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro		
180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys		
195	200	205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp		
210	215	220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly		
225	230	235
		240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile		
245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu		
260	265	270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His		
275	280	285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg		
290	295	300
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys		
305	310	315
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu		
325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr		
340	345	350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu		
355	360	365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp		
370	375	380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val		
385	390	395
Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp		
405	410	415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp
450 455 460

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
465 470 475 480

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe
485 490 495

Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn
500 505 510

Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro
515 520 525

Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
530 535 540

Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
545 550 555 560

Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
565 570 575

His Gly Ser Glu Asp Ser
580

<210> 570

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 570

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

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

20	25	30	
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val			
35	40	45	
Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val			
50	55	60	
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr			
65	70	75	80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys			
85	90	95	
Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln			
100	105	110	
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val			
115	120	125	
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala			
130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
165	170	175	
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
180	185	190	
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
210	215	220	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
245	250	255	
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
260	265	270	

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His
 275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg
 290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys
 305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu
 325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr
 340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu
 355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp
 370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
 385 390 395 400

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
 405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
 420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
 435 440 445

Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp
 450 455 460

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
 465 470 475 480

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe
 485 490 495

Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn
 500 505 510

Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Ala Lys Pro Pro

515 520 525
 Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
 530 535 540

Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
 545 550 555 560

Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
 565 570 575

His Gly Ser Glu Asp Ser
 580

<210> 571

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 571

Glu Val Gln Leu Leu Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
 20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
 65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys
 85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln
 100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val
 115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130	135	140	
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser			
145	150	155	160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val			
	165	170	175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro			
	180	185	190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys			
195	200	205	
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp			
210	215	220	
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly			
225	230	235	240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile			
	245	250	255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu			
260	265	270	
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His			
275	280	285	
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg			
290	295	300	
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys			
305	310	315	320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu			
	325	330	335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr			
340	345	350	
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu			
355	360	365	
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp			
370	375	380	

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val
385 390 395 400

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp
405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His
420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro
435 440 445

Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp
450 455 460

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe
465 470 475 480

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe
485 490 495

Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn
500 505 510

Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro Pro
515 520 525

Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser
530 535 540

Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe
545 550 555 560

Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr
565 570 575

His Gly Ser Glu Asp Ser
580

<210> 572

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 572

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Lys Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp

450 455 460

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe

465 470 475 480

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe

485 490 495
Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn

500 505 510
Glu Arg Ile Ile Asn Val Ser Ile Lys Lys Leu Lys Glu Lys Pro Pro

515 520 525
Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser

530 535 540
Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe

545 550 555 560
Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr

565 570 575
His Gly Ser Glu Asp Ser

580

<210> 573

<211> 582

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 573

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Lys Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Lys Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly Gln Gly Gln Asp Arg His Met Ile Glu Met Arg Gln Leu Ile Asp

450 455 460

Ile Val Asp Gln Leu Lys Asn Tyr Val Asn Asp Leu Val Pro Glu Phe

465 470 475 480

Leu Pro Ala Pro Glu Asp Val Glu Thr Asn Cys Glu Trp Ser Ala Phe

485 490 495

Ser Cys Phe Gln Lys Ala Gln Leu Lys Ser Ala Asn Thr Gly Asn Asn

500 505 510

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

515 520 525

Ser Thr Asn Ala Gly Arg Arg Gln Lys His Arg Leu Thr Cys Pro Ser

530 535 540

Cys Asp Ser Tyr Glu Lys Lys Pro Pro Lys Glu Phe Leu Glu Arg Phe

545 550 555 560

Lys Ser Leu Leu Gln Lys Met Ile His Gln His Leu Ser Ser Arg Thr

565 570 575

His Gly Ser Glu Asp Ser

580

<210> 574

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 574

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly

<210> 575

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 575

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95
Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110
Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125
Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140
Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160
Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175
Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190

Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205

Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220

Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270

Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285

Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300

Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320

Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335

Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350

Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365

Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380

Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Asp Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400

Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

405 410 415

Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430

Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Asp Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445

Gly

<210> 576

<211> 449

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 576

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Asp Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Leu Ile Ser Gly Gly Gly Ser Gln Thr Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys

85 90 95

Ala Ser Pro Ser Gly His Tyr Phe Tyr Ala Met Asp Val Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ala Ser Thr Lys Gly Pro Ser Val

115 120 125

Phe Pro Leu Ala Pro Ser Ser Lys Ser Thr Ser Gly Gly Thr Ala Ala

130 135 140

Leu Gly Cys Leu Val Lys Asp Tyr Phe Pro Glu Pro Val Thr Val Ser

145 150 155 160

Trp Asn Ser Gly Ala Leu Thr Ser Gly Val His Thr Phe Pro Ala Val

165 170 175

Leu Gln Ser Ser Gly Leu Tyr Ser Leu Ser Ser Val Val Thr Val Pro

180 185 190
Ser Ser Ser Leu Gly Thr Gln Thr Tyr Ile Cys Asn Val Asn His Lys

195 200 205
Pro Ser Asn Thr Lys Val Asp Lys Lys Val Glu Pro Lys Ser Cys Asp

210 215 220
Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly

225 230 235 240
Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile

245 250 255
Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu

260 265 270
Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His

275 280 285
Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg

290 295 300
Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys

305 310 315 320
Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu

325 330 335
Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr

340 345 350
Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Glu Asn Gln Val Ser Leu

355 360 365
Thr Cys Leu Val Glu Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp

370 375 380
Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Glu Thr Thr Pro Pro Val

385 390 395 400
Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Asp Leu Thr Val Asp

405 410 415
Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His

420 425 430
 Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro

435 440 445
 Gly