(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0021468
(43) 공개일자 2021년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/55 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/56* (2006.01)
C07K 14/57 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/55 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7035895
(22) 출원일자(국제) 2019년05월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년12월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/032320
(87) 국제공개번호 WO 2019/222294
국제공개일자 2019년11월21일
(30) 우선권주장
62/671,225 2018년05월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
웨어울프 세라퓨틱스, 인크.
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 1030
(72) 발명자
윈스턴, 윌리엄
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내
히클린, 다니엘
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 69 항

(54) 발명의 명칭 **활성화가능한 사이토카인 폴리펩타이드 및 이의 사용 방법**

(57) 요 약

본 개시내용은 관심 있는 사이토카인의 조건부로 활성인 변이체인 융합 단백질을 특징으로 한다. 일 양태에서, 본 발명의 전장 폴리펩타이드는 기능적 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 경우에도 감소된 또는 최소의 사이토카인-수용체 활성화 활성을 갖는다. 예를 들어, 차단 모이어티, 예를 들어 입체 차단 폴리펩타이드를, 활성 사이토카인에 대한 서열에 연결하는 링커의 절단에 의해 활성화시에, 사이토카인은 그 수용체에 결합하고 신호전달에 영향을 미칠 수 있다. 전형적으로, 융합 단백질은 종양 미세환경에서 사이토카인으로부터 절단될 수 있는 생체내 반감기 연장 요소를 추가로 포함한다.

(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/56 (2013.01)
C07K 14/57 (2013.01)
C07K 2319/31 (2013.01)
C07K 2319/50 (2013.01)

(72) 발명자
바스카르, 비나이
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내
에브닌, 루크
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내
보이얼러, 패트릭
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내
살메론 가르시아, 호세 안드레스
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내
브로드킨, 헤더
미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내
린, 슈오옌 잭
미국 94066 캘리포니아주 샌 브루노 에버그린 드라이브 2350
웨슈, 홀저
미국 94124 캘리포니아주 샌 프란시스코 제임스타운 애비뉴 1080
세이델-듀간, 신시아
미국 02478-1228 매사추세츠주 벨몬트 홀트 스트리트 10

(30) 우선권주장
62/756,504 2018년11월06일 미국(US)
62/756,507 2018년11월06일 미국(US)
62/756,515 2018년11월06일 미국(US)

명 세 서

청구범위

청구항 1

융합 폴리펩타이드로서,

a) 사이토카인 폴리펩타이드 [A];

b) 사이토카인 차단 모이어티 [D]; 및

c) 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커 [L]의 각각의 적어도 하나를 포함하고,

상기 사이토카인 폴리펩타이드 및 사이토카인 차단 모이어티는 상기 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커에 의해 작동 가능하게 연결되고 융합 폴리펩타이드는 약독화된 사이토카인 수용체 활성화 활성을 가지고, 상기 융합 폴리펩타이드의 사이토카인-수용체 활성화 활성은 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성되는 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드의 사이토카인 수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10배 낮은, 융합 폴리펩타이드.

청구항 2

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 상기 사이토카인 폴리펩타이드는 IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, TGFβ, IFNα, IFN β, IFNɣ, TNF, TGF베타, CXCL10, CCL19, CCL20, CCL21 및 이의 활성 단편으로 구성된 군으로부터 선택되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 상기 사이토카인 폴리펩타이드는 짧은 반감기 사이토카인 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 프로테아제-절단 가능한 링커 폴리펩타이드는 칼리크레인, 트롬빈, 키마아제, 카르복시펩티다아제 A, 카텝신 G, 카텝신 L, 엘라스타제, PR-3, 그란자임 M, 칼파인, 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP), ADAM, FAP, 카텝신 L, 플라스미노겐 활성화제, 카텝신, 카스파제, 트립타제, 및 종양 세포 표면 프로테아제로 구성된 군으로부터 선택된 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 서열을 독립적으로 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 5

제8항에 있어서, 각각의 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드는 독립적으로 동일한 프로테아제에 대한 2개 이상의 절단 부위, 또는 상이한 프로테아제에 의해 절단되는 2개 이상의 절단 부위를 포함하거나, 또는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 2개 이상의 상이한 프로테아제에 대한 절단 부위를 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 6

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 차단 모이어티는 또한 반감기 연장 요소인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 7

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 차단 모이어티는 사이토카인의 작용제 활성을 입체적으로 차단하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 8

제5항 또는 제6항에 있어서, 상기 사이토카인 차단 모이어티는 인간 혈청 알부민, 항원 결합 단백질, 또는 인간 혈청 알부민에 결합하는 항원 결합 폴리펩타이드, 또는 이의 단편인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 9

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커가 프로테아제에 의해 절단된 후 사이토카인 차단 모이어티로부터 해리되어 유리되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 10

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 차단 모이어티는 사이토카인 폴리펩타이드가 그의 동족 수용체를 활성화하는 것을 억제하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드는 프로테아제-절단 가능한 링커의 절단 전에 사이토카인 폴리펩타이드의 동족 수용체에 결합하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 12

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 반감기 연장 요소를 추가로 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 13

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 차단 모이어티는 링커 펩타이드 결합과 독립적으로 사이토카인 폴리펩타이드와 비-공유적으로 연결하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 14

제12항에 있어서, 상기 비-공유 연결은 pH 의존성인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 15

제11항에 있어서, 상기 반감기 연장 요소는 그 동족 수용체에 대한 사이토카인 폴리펩타이드의 활성화 및/또는 결합을 입체적으로 억제하거나 차단하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 16

제14항에 있어서, 상기 반감기 연장 요소는 인간 혈청 알부민, 인간 IgG, 인간화된 IgG, scFv, Fab, sdAb 또는 이의 단편인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 17

제9항에 있어서, 상기 사이토카인 차단 모이어티는 리간드 결합 도메인, 사이토카인 폴리펩타이드에 결합하는 단일 도메인 항체 또는 scFv, 또는 사이토카인 폴리펩타이드의 수용체에 결합하는 단일 도메인 항체 및 scFv로부터 선택된 항체 또는 항체 단편을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 18

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 수용체 활성화 활성은 표준 *시험관내* 수용체 활성화 검정 및 사이토카인 폴리펩타이드 및 융합 단백질의 몰 기준으로 동일한 양을 사용하여 결정되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 19

제10항 내지 제17항 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아제-절단 가능한 서열이 프로테아제에 의해 절단된 후에 사이토카인은 사이토카인 차단 모이어티 및/또는 반감기 연장 요소와의 접촉을 상실하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 20

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, [A], [D] 및 [L] 각각의 적어도 하나를 포함하는 융합 폴리펩타이

드가 다음 배향 중 어느 하나로 되는, 융합 폴리펩타이드:

a) [A]-[L]-[D];

b) [D]-[L]-[A];

c) [D]-[L]-[A]-[L]-[D]-[L]-[A];

d) [A]-[L]-[D]-[L]-[A]-[L]-[D];

e) [D]-[L]-[A]-[L]-[D];

f) [D]-[L]-[A]-[L]-[A]-[L]-[D];

g) [D]-[L]-[A]-[L]-[D]-[L]-[A]-[L]-[D]; 및

h) [D]-[L]-[A]-[A]-[L]-[D].

청구항 21

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드가 2개의 사이토카인 펩타이드를 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 22

제1항에 있어서, 식:

[A]-[L1]-[D]-[L2]-[A]-[L2]-[D]를 갖는 융합 폴리펩타이드로,

여기서

A는 사이토카인 폴리펩타이드이고;

L1 및 L2는 각각 독립적으로 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커이고;

D는 혈청 반감기를 선택적으로 연장할 수 있는 사이토카인-차단 모이어티이고; 그리고

여기서 L1은 제1 프로테아제에 대한 기질이고 L2는 제2 프로테아제에 대한 기질인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 23

제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 반감기 연장 요소는 1개의 반감기 연장 요소, 2개의 반감기 연장 요소 또는 3개의 반감기 연장 요소인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 24

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 1개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 2개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 3개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 4개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 5개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 6개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 또는 7개의 프로테아제-절단 가능한 링커를 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 25

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 특이적 항원 결합 펩타이드를 더 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 26

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 상기 종양 특이적 항원 결합 펩타이드는 절단 불가능한 링커에 의해 사이토카인 폴리펩타이드에 작동 가능하게 연결된, 융합 폴리펩타이드.

청구항 27

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 상기 종양 특이적 항원 결합 펩타이드는 절단 가능한 링커에 의해 사이토카인 폴리펩타이드에 작동 가능하게 연결된, 융합 폴리펩타이드.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 폴리펩타이드는 상응하는 자연 발생 사이토카인에 필적할 수 있는 혈청 반감기를 갖는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 29

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 단백질의 절단에 의해 생성되는 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드의 혈청 반감기가 상응하는 자연 발생 사이토카인이 필적할 수 있는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 30

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 사이토카인 폴리펩타이드는, 짧은 혈청 반감기를 갖고 융합 폴리펩타이드의 절단 후 빠르게 소거되는 뮤테인인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 31

융합 폴리펩타이드로서,

a) 인터페론 폴리펩타이드 [A];

b) 인터페론 차단 모이어티 [D]; 및

c) 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커 [L] 각각의 적어도 하나를 포함하고, 그리고

상기 인터페론 폴리펩타이드 및 인터페론 차단 모이어티는 상기 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커에 의해 작동 가능하게 연결되고 융합 폴리펩타이드는 약독화된 인터페론-수용체 활성화 활성을 가지고, 상기 융합 폴리펩타이드의 인터페론-수용체 활성화 활성은 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성되는 인터페론 폴리펩타이드의 인터페론-수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10배 낮은, 융합 폴리펩타이드.

청구항 32

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 식:

[D]-[L1]-[A]-[L2]-[D]를 갖는 융합 폴리펩타이드로;

여기서

A는 인터페론 알파 (IFNα) 폴리펩타이드이고;

L1 및 L2는 각각 독립적으로 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커이고;

D는 생체내 반감기를 또한 연장하는 IFNα 차단 모이어티이고;

상기 인터페론 알파 폴리펩타이드 및 인터페론 알파 차단 모이어티는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커에 의해 작동 가능하게 연결되고, 상기 융합 폴리펩타이드는 약독화된 인터페론 알파-수용체 활성화 활성을 가지며, 상기 융합 폴리펩타이드의 인터페론 알파-수용체 활성화 활성은 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성되는 인터페론 알파 폴리펩타이드의 인터페론-수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10배 낮고, 링커 둘 모두의 절단이 발생할 때 인터페론 알파 폴리펩타이드의 생체내 반감기는 자연 발생 인터페론 알파의 반감기와 실질적으로 유사한, 융합 폴리펩타이드.

청구항 33

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 식:

[D]-[L1]-[A]-[L2]-[D]-[L3]-[A]-[L4]-[D]를 갖는 융합 폴리펩타이드로;

여기서

A는 인터페론 감마 (IFNɣ) 폴리펩타이드이고;

L1, L2, L3 및 L4는 각각 독립적으로 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커이고;

D는 혈청 반감기를 연장할 수 있는 IFNɣ 차단 모이어티이고;

상기 인터페론 감마 폴리펩타이드 및 인터페론 감마 차단 모이어티는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커에 의해 작동 가능하게 연결되고, 상기 융합 폴리펩타이드는 약독화된 인터페론 감마-수용체 활성화 활성을 가지며, 상기 융합 폴리펩타이드의 인터페론 감마-수용체 활성화 활성은 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성되는 인터페론 감마 폴리펩타이드의 인터페론 감마-수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10배 낮고, 링커 둘 모두의 절단이 발생할 때 인터페론 감마 폴리펩타이드의 생체내 반감기는 자연 발생 인터페론 감마의 반감기와 실질적으로 유사한, 융합 폴리펩타이드.

청구항 34

제27항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제-절단 가능한 링커 폴리펩타이드는 칼리크레인, 트롬빈, 키마아제, 카르복시펩티다아제 A, 카텝신 G, 카텝신 L, 엘라스타제, PR-3, 그란자임 M, 칼파인, 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP), ADAM, FAP, 카텝신 L, 플라스미노겐 활성화제, 카텝신, 카스파제, 트립타제, 및 종양 세포 표면 프로테아제로 구성된 군으로부터 선택된 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 서열을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 35

제34항에 있어서, 각각의 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드는 독립적으로 동일한 프로테아제에 대한 2개 이상의 절단 부위, 또는 상이한 프로테아제에 의해 절단된 2개 이상의 절단 부위를 포함하거나, 또는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 2개 이상의 상이한 프로테아제에 대한 절단 부위를 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 36

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 또는 제30항에 있어서, 상기 인터페론은 인터페론 알파 또는 인터페론 감마인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 37

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 식:

[A]-[L1]-[D]-[L2]-[A]-[L2]-[D]를 갖는 융합 폴리펩타이드로;

여기서

A는 인터페론 폴리펩타이드이고;

L1 및 L2는 각각 독립적으로 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커이고;

D는 선택적으로 혈청 반감기를 연장할 수 있는 인터페론-차단 모이어티이고; 그리고

여기서 L1은 제1 프로테아제에 대한 기질이고 L2는 제2 프로테아제에 대한 기질인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 38

제27항 내지 제32항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인터페론 차단 모이어티는 또한 반감기 연장 요소인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 39

제27항 내지 제33항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인터페론 차단 모이어티는 사이토카인의 작용제 활성을 입체적으로 차단하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 40

제34항에 있어서, 상기 인터페론 차단 모이어티는 인간 혈청 알부민, 또는 인간 혈청 알부민에 결합하는 항원 결합 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 41

제27항 내지 제35항 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커가 프로테아제에 의해 절단된 후에 상기 인터페론은 인터페론 차단 모이어티로부터 해리되어 유리되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 42

제27항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인터페론 차단 모이어티는 인터페론 폴리펩타이드가 그 동족 수용체를 활성화하는 것을 억제하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 43

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드는 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단 전에 인터페론 폴리펩타이드에 대한 동족 수용체에 결합하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 44

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 반감기 연장 요소를 더 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 45

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 상기 인터페론 차단 모이어티는 인터페론 폴리펩타이드와 비-공유적으로 연결하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 46

제27항 내지 청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 상기 비공유적 연결은 pH 의존성인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 47

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 상기 반감기 연장 요소는 인터페론 폴리펩타이드의 그 동족 수용체에 대한 활성화 및/또는 결합을 입체적으로 억제하거나 또는 차단하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 48

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 상기 반감기 연장 요소는 인간 혈청 알부민, 인간 IgG 또는 이의 단편인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 49

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 상기 반감기 연장 요소는 인터페론 폴리펩타이드에 결합하지 않는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 50

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 상기 인터페론 차단 모이어티는 인터페론에 대한 리간드 결합 도메인 또는 동족 수용체의 단편, 인터페론 폴리펩타이드에 결합하는 단일 도메인 항체 또는 scFv, 또는 인터페론의 수용체에 결합하는 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, 단일 도메인 항체, scFv)을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 51

제27항 내지 제45항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동족 인터페론 수용체 활성화 활성은 표준 *시험관내* 수용체 활성화 검정 및 융합 폴리펩타이드와 인터페론 폴리펩타이드의 몰 기준으로 동일한 양을 사용하여 결정되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 52

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아제-

절단 가능한 서열이 프로테아제에 의해 절단된 후에 인터페론이 인터페론 차단 모이어티 및/또는 반감기 연장 요소로부터 해리되어 유리되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 53

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드는 다음 배향 중 어느 하나로 되는 각각의 [A], [B] 및 [L] 중 적어도 하나를 포함하는, 융합 폴리펩타이드:

a) [A]-[L]-[D];

b) [D]-[L]-[A];

c) [D]-[L]-[A]-[L]-[D]-[L]-[A];

d) [A]-[L]-[D]-[L]-[A]-[L]-[D];

e) [D]-[L]-[A]-[L]-[D];

f) [D]-[L]-[A]-[L]-[A]-[L]-[D];

g) [D]-[L]-[A]-[L]-[D]-[L]-[A]-[L]-[D]; 및

h) [D]-[L]-[A]-[A]-[L]-[D].

청구항 54

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제48항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드는 2개의 사이토카인 펩타이드를 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 55

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 상기 2개의 사이토카인 폴리펩타이드는 2개의 상이한 사이토카인 펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 56

제39항 내지 제50항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 상기 적어도 하나의 반감기 연장 요소는 1개의 반감기 연장 요소 또는 2개의 반감기 연장 요소인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 57

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 1개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 2개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 3개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 4개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 5개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 6개의 프로테아제-절단 가능한 링커, 또는 7개의 프로테아제-절단 가능한 링커인 1개의 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커를 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 58

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 중 어느 한 항에 있어서, 종양 특이적 항원 결합 펩타이드를 더 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 59

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 상기 종양 특이적 항원 결합 펩타이드는 절단 불가능한 링커에 의해 인터페론 폴리펩타이드에 작동 가능하게 연결된, 융합 폴리펩타이드.

청구항 60

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음**에 있어서, 상기 종양 특이적 항원 결합 펩타이드는 절단 가능한 링커에 의해 인터페론 폴리펩타이드에 작동 가능하게 연결된, 융합 폴리펩타이드.

청구항 61

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제60항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산.

청구항 62

제61항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 63

제62항의 벡터 또는 제61항의 핵산을 포함하는 숙주 세포.

청구항 64

원하는 폴리펩타이드의 발현 및 수집에 적합한 조건하에서 제63항의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 약학적 조성물의 제조 방법.

청구항 65

i) 청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제60항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드 및 ii) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 66

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제60항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드의 유효량을 종양 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 치료하는 방법.

청구항 67

의약으로 사용하기 위한 청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제60항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드.

청구항 68

종양 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하는 데 사용하기 위한 청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제60항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드.

청구항 69

청구항 **오류! 참조원을 찾을 수 없음** 내지 제60항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드를 활성 성분으로 포함하는, 종양 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하기 위한 약학적 조성물.

발명의 설명

기 술 분 야

[0001] **관련 출원**

[0002] 본 출원은 2018년 5월 14일에 출원된 미국 가출원 62/671,225, 2018년 11월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 62/756,504, 2018년 11월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 62/756,515 및 2018년 11월 6일에 출원된 미국 가출원 번호 62/756,507의 이익을 주장한다. 상기 출원의 전체 교시내용은 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0003] **서열 목록**

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되었고 그 전체적으로 본원에 인용되어 포함되는 서열 목록을 함유한다. 2019년 5월 14일에 생성된 상기 ASCII 사본은 105365-0020_SL.txt로 명명되고 크기는 866,384 바이트이다.

배 경 기 술

[0005] 덜-얽매인 전구체로부터 성숙한 면역적격 림프 세포의 발달, 이의 후속 항원-유도 면역 반응, 및 이들 및 원치 않는 자가반응의 억제는 매우 의존적이고 IL-12, 18 및 23을 포함한 공통 γ-사슬 (γc) 패밀리 (Rochman 등, 2009) 및 패밀리 구성원에서 수용체를 이용하는 사이토카인 (인터류킨-2 [IL-2], IL-4, IL-7, IL-9, IL-15 및

IL-21 포함)에 의해 조절된다. IL-2는 Treg 세포의 흉선 발달에 필수적이고 성숙한 말초 Treg 및 항원-활성화된 기존 T 세포의 여러 주요 양태을 결정적으로 조절한다. 시험관 내에서 그것의 강력한 T 세포 성장 인자 활성으로 인해, IL-2는 부분적으로 광범위하게 연구되었는데 이것은 이 활성이 예를 들어 암 및 AIDS-HIV 환자에서 면역을 직접적으로 높일 수 있는 잠재적 수단을 제공하거나 원치 않는 반응, 예를 들어, 이식 거부 및 자가면역 질환을 길항하는 표적을 제공하기 때문이다. IL-2로의 *시험관내* 연구가 이들 연구에 대한 강력한 근거를 제공했지만, 생체내 IL-2의 기능은 IL-2-결핍 마우스에서 처음 설명된 것처럼 분명히 훨씬 더 복잡하며, 여기서 면역력이 부족하지 않은 급속한 치명적인 자가면역 증후군이 관찰되었다 (Sadlack 등, 1993, 1995). IL-2Rα (Il2ra)와 IL-2Rβ (Il2rb)를 인인코딩하는 유전자가 개별적으로 제거되었을 때 나중에 유사한 관찰이 이루어졌다 (Suzuki 등, 1995; Willerford 등, 1995).

[0006] 본 발명은 면역 상승 또는 하강 조절에 의존하는 암 및 기타 질환의 치료에 사용하기 위한 조건부 활성 및/또는 표적화된 사이토카인에 대한 것이다. 예를 들어, 일부 사이토카인의 항종양 활성은 잘 알려져 있고 설명되어 있으며 일부 사이토카인은 이미 인간에서 치료적으로 사용되었다. 인터류킨-2 (IL-2) 및 인터페론 α (IFNα)와 같은 사이토카인은 신장 전이성 암종, 모발 세포 백혈병, 카포시 육종, 흑색종, 다발성 골수종 등과 같은 다양한 유형의 종양을 가진 환자에서 양성 항종양 활성을 나타냈다. IFNβ, 종양 괴사 인자 (TNF)α, TNFβ, IL-1, 4, 6, 12, 15 및 CSF와 같은 다른 사이토카인은 일부 유형의 종양에 대해 특정 항종양 활성을 나타냈고 따라서 추가 연구의 대상이다.

발명의 내용

[0007] **개요**

[0008] 치료 단백질, 단백질을 인코딩하는 핵산, 그리고 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역 질환, 자가면역 질환, 감염 질환, 바이러스 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편-대-숙주 질환 등과 같은 질환 또는 장애의 치료를 위해 단백질 및 핵산을 사용하는 조성물 및 방법이 본 명세서에서 제공된다.

[0009] 본 발명은 관심 있는 사이토카인의 조건부 활성 변이체인 융합 단백질을 특징으로 한다. 일 양태에서, 본 발명의 전장 폴리펩타이드는 기능적 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하더라도 감소되거나 최소의 사이토카인-수용체 활성화 활성을 갖는다. 예를 들어, 활성 사이토카인에 연속하여 차단 모이어티, 예를 들어, 입체 차단 폴리펩타이드를 연결하는 링커의 절단에 의해 활성화시, 사이토카인, 예를 들어 IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, IFN 알파, IFN 베타, IFN 감마, TNF 알파, 림프독소, TGF-베타1, TGF 베타2, TGF 베타3, GM-CSF, CXCL10, CCL19, CCL20, CCL21 또는 전술한 임의의 것의 기능적 단편 또는 뮤테인은 그 수용체에 결합하여 신호 전달에 영향을 미칠 수 있다. 원하는 경우, 전장 폴리펩타이드는 또한 추가의 유리한 특성을 제공하는 차단 폴리펩타이드 모이어티를 포함할 수 있다. 예를 들어, 전장 폴리펩타이드는 또한 혈청 반감기를 연장시키고/시키거나 전장 폴리펩타이드를 원하는 사이토카인 활성 부위로 표적화하는 차단 폴리펩타이드 모이어티를 함유할 수 있다. 대안적으로, 전장 융합 폴리펩타이드는 차단 폴리펩타이드 모이어티와 구별되는 혈청 반감기 연장 요소 및/또는 표적화 도메인을 함유할 수 있다. 바람직하게는, 융합 단백질은 *생체내* 순환 반감기를 연장할 수 있는 적어도 하나의 요소 또는 도메인을 함유한다. 바람직하게는, 이 요소는 원하는 신체 장소에서 효소적으로 제거되어 (예를 들어, 종양 미세환경에서의 프로테아제 절단), 자연 발생 페이로드 분자에 실질적으로 유사한 페이로드 분자 (예를 들어, IL2 또는 IFNa)에 대한 약동학적 특성을 복원한다. 융합 단백질은 원하는 세포 또는 조직으로 표적화될 수 있다. 본 명세서에 기술된 바와 같이 표적화는 원하는 표적에 또한 결합하는 차단 폴리펩타이드 모이어티의 작용을 통해 또는 표적화 도메인을 통해 달성된다. 바람직한 표적 (예를 들어 종양-특이적 항원)상의 표적 항원을 인식하는 도메인은 절단 가능하거나 절단 불가능한 링커를 통해 사이토카인에 부착될 수 있다. 절단 불가능한 링커에 의해 부착되는 경우, 표적화 도메인은 종양에서 사이토카인을 유지하는 데 추가로 도움이될 수 있고, 유지 도메인으로 간주될 수 있다. 표적화 도메인은 반드시 페이로드 분자에 직접적으로 연결될 필요는 없고, 융합 단백질의 다른 요소에 직접적으로 연결될 수 있다. 이는 표적화 도메인이 절단 가능한 링커를 통해 부착된 경우 특히 그렇다.

[0010] 일 양태에서 사이토카인 폴리펩타이드, 또는 이의 기능적 단편 또는 뮤테인, 및 차단 모이어티, 예를 들어 입체 차단 도메인을 포함하는 융합 폴리펩타이드가 제공된다. 차단 모이어티는 직접 또는 링커를 통해 사이토카인 폴리펩타이드에 융합되고, 융합 부위 또는 링커에서 또는 그 근처에서 또는 차단 모이어티에서 융합 폴리펩타이드의 절단 (예를 들어, 프로테아제 매개된 절단)에 의해 사이토카인 폴리펩타이드로부터 분리될 수 있다. 예를 들어, 사이토카인 폴리펩타이드가 프로테아제 절단 부위를 함유하는 링커를 통해 차단 모이어티에 융합될 때, 사이토카인 폴리펩타이드는 링커의 프로테아제 매개된 절단시 차단 모이어티로부터 방출되고 그 수용체에 결합할

수 있다. 링커는 예를 들어 종양 미세환경에서 원하는 사이토카인 활성 부위에서 절단되도록 설계되어 표적-외 사이토카인 활성을 회피하고 사이토카인 요법의 전반적인 독성을 감소시킨다.

[0011] 차단 모이어티는 또한 혈청 반감기 연장 요소로 기능할 수 있다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 별도의 혈청 반감기 연장 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 표적화 도메인을 추가로 포함한다. 다양한 실시형태에서, 혈청 반감기 연장 요소는 임의의 분지형 또는 다중-암의 폴리에틸렌 글리콜(PEG), FcRn에 대한 결합을 보존하는 전장 인간 혈청 알부민 (HSA) 또는 단편, Fc 단편, 또는 직접적으로 FcRn에 또는 인간 혈청 알부민에 결합하는 나노바디와 같은 수용성 폴리펩타이드이다.

[0012] 혈청 반감기 연장 요소에 부가하여, 본 명세서에 기재된 약학적 조성물은 바람직하게는 하나 이상의 표적 항원 또는 단일 표적 항원 상의 하나 이상의 영역에 결합하는 적어도 하나, 또는 그 이상의 표적화 도메인을 포함한다. 본 발명의 폴리펩타이드 작제물은 예를 들어 질환-특이적 미세환경 또는 프로테아제 절단 부위에서 대상체의 혈액에서 절단되고 표적화 도메인(들)이 표적 세포 상의 표적 항원에 결합할 것이라는 것이 본 명세서에서 고려된다. 적어도 하나의 표적 항원이 질환, 장애 또는 병태에 관련되고/되거나 이와 연관된다. 예시적인 표적 항원은 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편-대-숙주 질환 또는 숙주-대-이식편 질환과 관련된 것들을 포함한다.

[0013] 일부 실시형태에서, 표적 항원은 단백질, 지질 또는 다당류와 같은 세포 표면 분자이다. 일부 실시형태에서, 표적 항원은 종양 세포, 바이러스 감염 세포, 박테리아 감염 세포, 손상된 적혈구, 동맥 플라크 세포 또는 섬유성 조직 세포이다.

[0014] 표적 항원은 경우에 따라 질환 세포 또는 조직, 예를 들어 종양 또는 암 세포의 표면에서 발현된다. 종양에 대한 표적 항원은 섬유모세포 활성화 단백질 알파 (FAPa), 영양모세포 당단백질 (5T4), 종양-관련 칼슘 신호 변환기 2 (Trop2), 피브로넥틴 EDB (EDB-FN), 피브로넥틴 EIIIB 도메인, CGS-2, EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FOLR1, FAP 및 CEA를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에 개시된 약학적 조성물은 또한 질환 세포 또는 조직에서 발현되는 것으로 알려진 2개의 상이한 표적 항원에 결합하는 2개의 항원 결합 도메인을 포함하는 단백질을 포함한다. 항원 결합 도메인의 예시적인 쌍은 EGFR/CEA, EpCAM/CEA 및 HER-2/HER-3을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0015] 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 독립적으로 scFv, VH 도메인, VL 도메인, 비-Ig 도메인, 또는 표적 항원에 특이적으로 결합하는 리간드를 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 세포 표면 분자에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 종양 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, CEA 및 FOLR1 중 적어도 하나로부터 선택된 종양 항원에 특이적이고 독립적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 2개의 상이한 항원에 특이적이고 독립적으로 결합하며, 여기서 항원 중 적어도 하나는 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, CEA 및 FOLR1로부터 선택된 종양 항원이다. 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 보유 도메인으로 작용하고 절단 불가능한 링커를 통해 사이토카인에 부착된다.

[0016] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 사이토카인 차단 모이어티는 사이토카인에 결합할 수 있고 이에 의해 사이토카인의 동족 수용체의 활성화를 차단할 수 있다.

[0017] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 조건부로 활성인 단백질을 인코딩하는 핵산, 예를 들어 DNA, RNA, mRNA, 뿐만 아니라 이러한 핵산을 함유하는 벡터 및 숙주 세포와 관련된다.

[0018] 본 개시내용은 또한 조건부로 활성인 단백질, 조건부로 활성인 단백질을 인코딩하는 핵산, 및 이러한 핵산을 함유하는 벡터 및 숙주 세포를 함유하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 전형적으로, 약학적 조성물은 하나 이상의 생리학적으로 허용가능한 담체 및/또는 부형제를 함유한다.

[0019] 본 개시내용은 또한 유효량의 조건부로 활성인 단백질, 조건부로 활성인 단백질을 인코딩하는 핵산, 이러한 핵산을 함유하는 벡터 또는 숙주 세포, 및 전기한 것 중 임의의 약학적 조성물을 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는 치료 방법에 관한 것이다. 전형적으로, 대상체는 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편-대-숙주 질환 또는 숙주-대-이식편 질환을 갖거나 전개할 위험이 있다.

[0020] 본 개시내용은 또한, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하기 위한, 조건부로 활성인 단백질, 조건부로 활성인 단백질을 인코딩하는 핵산, 이러한 핵산을 함유하는 벡터 또는 숙주 세포, 및 전기한 것 중 임의의 약학적 조성물의 사용에 관한 것이다. 전형적으로 대상체는 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역학적 장애, 자가

면역 질환, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편-대-숙주 질환 또는 숙주-대-이식편 질환을 갖거나 전개할 위험이 있다.

[0021] 본 개시내용은 또한, 질환 예컨대 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편-대-숙주 질환 또는 숙주-대-이식편 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위해 조건부로 활성인 단백질, 조건부로 활성인 단백질을 인코딩하는 핵산, 이러한 핵산을 함유하는 벡터 또는 숙주 세포의 사용에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0022] **도 1a**는 차단 모이어티를 포함하는 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이다. 차단 모이어티는 선택적으로 혈청 반감기 연장 도메인으로 기능할 수 있다. 화살표의 왼쪽에 대해 도면은 사이토카인이 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단한다는 것을 도시한다. 화살표의 오른쪽에 대해 도면은 염증 또는 종양 환경에서 프로테아제가 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단되어 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 그 수용체에 결합할 수 있도록 한다는 것을 도시한다.

도 1b는 HSA (차단 모이어티)가 관심 있는 사이토카인 또는 케모카인에, HSA와 관심 있는 사이토카인 또는 케모카인 사이에 프로테아제 절단 부위로, 직접적으로 결합된 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이다. 화살표의 왼쪽에 대해 도면은 사이토카인이 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단한다는 것을 도시한다. 화살표의 오른쪽에 대해 도면은 염증 또는 종양 환경에서 프로테아제가 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단되어 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 그 수용체에 결합할 수 있도록 한다는 것을 도시한다.

도 1c는 하나 초과의 HSA (차단 모이어티)가 관심 있는 분자에 직접 결합된 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이다. 원하는 경우, 하나 이상의 HSA는 링커, 예컨대 프로테아제 절단 부위를 함유하는 링커를 통해 사이토카인 또는 케모카인에 결합될 수 있다. 화살표의 왼쪽에 대해 도면은 사이토카인이 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단한다는 것을 도시한다. 화살표의 오른쪽에 대해 도면은 염증 또는 종양 환경에서 프로테아제가 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단되어 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 그 수용체에 결합할 수 있도록 한다는 것을 도시한다. 이제 사이토카인은 네이티브 사이토카인에 비교하여 유사한 pK 특성을 갖는다 (예를 들어, 짧은 반감기를 가짐).

도 1d는 각각 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 결합 도메인에 결합된 동일한 유형 또는 상이한 유형의 하나 이상의 사이토카인을 포함하는 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이다. 화살표의 왼쪽에 대해 도면은 사이토카인이 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단한다는 것을 도시한다. 화살표의 오른쪽에 대해 도면은 염증 또는 종양 환경에서 프로테아제가 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단되어 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 그 수용체에 결합할 수 있도록 한다는 것을 도시한다.

도 2는 적어도 하나의 프로테아제-절단 가능한 링커에 의해 연결된 사이토카인 또는 케모카인 폴리펩타이드, 차단 모이어티 및 혈청 반감기 연장 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이다. 화살표의 왼쪽에 대해 도면은 사이토카인이 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단한다는 것을 도시한다. 그것은 또한 별도의 반감기 연장 요소에 결합되어, 혈청의 반감기를 연장한다. 화살표의 오른쪽에 대해 도면은 염증 또는 종양 환경에서 프로테아제가 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단되어 혈청 반감기 연장 요소와 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 그 수용체에 결합할 수 있도록 한다는 것을 도시한다. 이제 사이토카인은 네이티브 사이토카인에 비교하여 유사한 pK 특성을 갖는다 (예를 들어, 짧은 반감기).

도 3은 적어도 하나의 프로테아제-절단 가능한 링커에 의해 연결된 사이토카인 또는 케모카인 폴리펩타이드, 차단 모이어티 및 표적화 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이다. 화살표의 왼쪽에 대해 도면은 사이토카인이 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티 및 표적화 도메인에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단한다는 것을 도시한다. 화살표의 오른쪽에 대해 도면은 염증 또는 종양 미세환경에서 프로테아제가 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단되어 표적화 도메인과 차단 모이어티를를 방출하고 사이토카인이 그 수용체에 결합할 수 있도록 한다는 것을 도시한다.

도 4a는 적어도 하나의 프로테아제-절단 가능한 링커에 의해 연결된 사이토카인 또는 케모카인 폴리펩타이드, 차단 모이어티, 표적화 도메인 및 혈청 반감기 연장 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이며, 여기서 사이토카인 폴리펩타이드 및 표적화 도메인은 프로테아제-절단 가능한 링커에 의해 연결된다. 화살표의 왼쪽에 대해, 도면은 a가 프로테아제-절단 가능한 링커(들)를 통해 표적화 도메인, 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단한다는 것을 도시한다. 화살표의 오른쪽에 대해 도면은 염증 또는 종양 환경에서 프로테아제가 링커(들) 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단되어 반감기 연장 요소, 표적화 도메인 및 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 그 수용체에 결합할 수 있도록 한다는 것을 도시한다. 이제 사이토카인은 네이티브 사이토카인에 비교하여 유사한 pK 특성을 갖는다 (예를 들어, 짧은 반감기).

도 4b는 적어도 하나의 프로테아제-절단 가능한 링커에 의해 연결된 사이토카인 또는 케모카인 폴리펩타이드, 차단 모이어티, 표적화 도메인 및 혈청 반감기 연장 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이다. 화살표의 왼쪽에 대해, 도면은 사이토카인이 프로테아제-절단 가능한 링커(들)를 통해 표적화 도메인, 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단한다는 것을 도시한다. 화살표의 오른쪽에 대해 도면은 염증 또는 종양 환경에서 프로테아제가 링커(들) 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단되어 반감기 연장 요소와 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 그 수용체에 결합할 수 있도록 한다는 것을 도시한다. 표적화 모이어티는 결합된 상태로 유지되어 종양 미세환경에서 사이토카인을 유지한다. 이제 사이토카인은 네이티브 사이토카인에 비교하여 유사한 pK 특성을 갖는다 (예를 들어, 짧은 반감기).

도 5는 면역글로불린 분자의 가변 도메인의 구조를 예시하는 개략도이다. 경쇄 및 중쇄 면역글로불린 사슬의 가변 도메인은 3개의 초가변 루프 또는 상보성-결정 영역 (CDR)을 함유한다. V 도메인의 세 CDR (CDR1, CDR2, CDR3)은 베타 배럴의 일 말단에 클러스터된다. CDR은 면역글로불린 접힘의 베타 가닥 B-C, C'-C" 및 F-G를 연결하는 루프인 반면, 면역글로불린 접힘의 베타 가닥 AB, CC', C"-D 및 E-F를 연결하는 하단 루프와 면역글로불린 접힘의 D-E 가닥을 연결하는 상단 루프는 비-CDR 루프이다.

도 6은 사이토카인 또는 케모카인 폴리펩타이드, 혈청 알부민 결합 도메인 (예를 들어, dAb)인 차단 모이어티 및 프로테아제 절단 가능한 링커를 포함하는 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이다. 예시된 예에서, 혈청 알부민 결합 도메인 (예를 들어, sdAb)의 비-CDR 루프는 사이토카인 IL-2에 대한 결합 부위를 형성할 수 있다. 이 예에서, 혈청 알부민에 대한 결합 부위는 혈청 알부민 결합 도메인의 CDR에 의해 형성될 수 있다.

도 7a-7h는 IL-2 의존성 세포독성 T 림프구 세포주 CTLL-2에서 예시적인 IL-2 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 각 그래프는 CellTiter-Glo® (Promega) 발광-기반 세포 생존 분석에 의해 정량화된 IL-2 증식 분석의 결과를 나타낸다. 각 증식 분석은 HSA를 사용하거나 (도 7b, 7d, 7e, 7g) 또는 사용하지 않고 (도 7a, 7c, 7f, 7h) 수행되었다. 각 융합 단백질은 항-HSA 결합제를 포함하고, 융합 단백질의 절단되지 않은 버전과 MMP9 프로테아제 절단된 버전 둘 모두가 각 분석에 사용되었다.

도 8a-8f는 IL-2 의존성 세포독성 T 림프구 세포주 CTLL-2에서 예시적인 IL-2 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 각 그래프는 CellTiter-Glo (Promega) 발광-기반 세포 생존력 분석에 의해 정량화된 IL-2 증식 분석의 결과를 나타낸다. 융합 단백질의 절단되지 않은 버전 및 MMP9 프로테아제 절단된 버전을 각각의 분석에 사용하였다.

도 9a-9z는 IL-2 의존성 세포독성 T 림프구 세포주 CTLL-2에서 예시적인 IL-2 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 각 그래프는 CellTiter-Glo (Promega) 발광-기반 세포 생존력 분석에 의해 정량화된 IL-2 증식 분석의 결과를 나타낸다. 융합 단백질의 절단되지 않은 버전 및 MMP9 프로테아제 절단된 버전을 각각의 분석에 사용하였다.

도 10은 단백질 절단 분석의 결과를 도시한다. 융합 단백질 ACP16은 절단 및 절단되지 않은 형태 둘 모두에서 SDS-PAGE 겔 상에서 실행되었다. 겔에서 볼 수 있듯이 절단이 완료되었다.

도 11은 프로테아제 절단 전후에 인간 p40/뮤린 p35 IL12 융합 단백질에 대해 수행된 HEK-블루 IL-12 리포터 분석으로부터의 결과를 묘사하는 그래프이다. 분석은 시약 QUANTI-Blue® (InvivoGen)를 사용하여 분비된 알카리성 인산분해효소 (Secreted Alkaline Phosphatase; SEAP) 활성의 정량화를 기반으로 수행되었다. 결과는 IL12 단백질 융합 단백질이 활성임을 확인한다.

도 12a-12f는 MMP9에 의한 절단 전후 4개의 IL-12 융합 단백질의 HEK-블루 분석의 결과를 묘사하는 일련의 그래프를 도시한다. 분석은 시약 QUANTI-Blue (InvivoGen)를 사용하여 분비된 알카리성 인산분해효소 (SEAP) 활성의 정량화를 기반으로 수행되었다. 데이터는 완전 융합 단백질에서보다 절단된 IL12에서 더 큰 활성을 나타낸다. 시험된 작제물은 ACP06 (도 12a), ACP07 (도 12b), ACP08 (도 12c), ACP09 (도 12d), ACP10 (도 12e), ACP11 (도 12f)이었다.

도 13은 단백질 절단 분석의 결과를 도시한다. 융합 단백질 ACP11은 절단 및 절단되지 않은 형태로 SDS-PAGE 겔 상에서 실행되었다. 겔에서 볼 수 있듯이 절단이 완료되었다.

도 14는 유도성 사이토카인 단백질의 비-제한적인 예를 묘사하는 개략도이며, 여기서 작제물은 사이토카인의 두 서브유닛 사이에 부착된 링커의 프로테아제 절단시 활성화된다.

도 15a-15d는 프로테아제 절단 전후에 인간 p40/뮤린 p35 IL12 융합 단백질 상에서 수행된 HEK-블루 분석의 결과를 묘사하는 그래프이다. 분석이 수행되었다. 결과는 IL12 단백질 융합 단백질이 활성임을 확인한다. 각 증식 분석은 HSA를 사용하거나 또는 HSA를 사용하지 않고 수행되었다.

도 16a-16f는 WEHI 279 세포 생존 분석을 사용한 마우스 IFNɣ 대조군의 활성과 비교하여 예시적인 IFNɣ 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 각 분석은 HSA를 함유하거나 (+HSA) 또는 HSA를 함유하지 않는 (-HSA) 배지로 수행되었다. 각 융합 단백질은 항-HSA 결합제를 포함하고, 융합 단백질의 절단되지 않은 버전과 MMP9 프로테아제 절단된 버전 둘 모두가 각 분석에 사용되었다.

도 17a-17f는 B16 리포터 분석을 사용한 마우스 IFNɣ 대조군의 활성과 비교하여 예시적인 IFNɣ 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 각각의 분석은 HSA를 함유하거나 (+HSA) 또는 HSA를 함유하지 않는 (-HSA) 배지로 수행되었다. 각 융합 단백질은 항-HSA 결합제를 포함하고, 융합 단백질의 절단되지 않은 버전과 MMP9 프로테아제 절단된 버전 둘 모두가 각 분석에 사용되었다.

도 18a-18b는 **실시예 2**에 기술된 바와 같은 단백질 절단 분석의 결과를 도시한다. 2개의 작제물인, ACP31 (IFN-a 융합 단백질; 9a) 및 ACP55 (IFN-g 융합 단백질; 9b)는 절단 및 절단되지 않은 형태 둘 모두에서 SDS-PAGE 겔 상에서 실행되었다. 겔에서 볼 수 있듯이 절단이 완료되었다.

도 19a-19b는 B16 리포터 분석을 사용하여 프로테아제 절단 전후에 예시적인 IFNɣ 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 그래프 (11a 및 11b)이다. 각 분석은 HSA를 함유하는 배양 배지로 수행되었고 각 융합 단백질은 항-HSA 결합제를 포함한다. 융합 단백질의 절단되지 않은 버전 및 MMP9 프로테아제 절단된 버전 둘 모두가 각각의 분석에 사용되었다.

도 20a-20b는 B16 리포터 분석을 사용하여 절단 전후의 예시적인 IFNa 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 그래프 (12a 및 12b)이다. 각 분석은 HSA를 함유하는 배지로 수행되었고, 각 융합 단백질은 항-HSA 결합제를 포함한다. 융합 단백질의 절단되지 않은 버전 및 MMP9 프로테아제 절단된 버전 둘 모두가 각각의 분석에 사용되었다.

도 21a-21d는 MC38 세포주를 사용한 종양 성장 연구의 결과를 묘사하는 일련의 그래프이다. **도 21a-c**는 상이한 복용 수준 및 스케쥴 (ug = 마이크로그램, BID = 매일 2회, BIW = 매주 2회, QW = 매주)을 사용하여 복강내 (IP) 주입될 때 종양 성장에 대한 IFNɣ 및 IFNɣ 융합 단백질의 효과를 도시한다. **도 21d**는 종양 성장에 대한 IFNɣ 및 IL-2의 종양내 (IT) 주입의 효과를 도시한다.

도 22a-22b는 B16 리포터 분석을 사용하여 절단되지 않은 융합 단백질의 활성과 비교하여 MMP9 프로테아제에 의해 절단된 예시적인 IFNɣ 융합 단백질 (ACP51, ACP52 및 ACP62)의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 각 융합 단백질은 항-HSA 결합제 및 종양 표적화 도메인을 포함한다.

도 23a-23b는 B16 리포터 분석을 사용하는 절단되지 않은 융합 단백질의 활성과 비교하여 MMP9 프로테아제에 의해 절단된 예시적인 IFNɣ 융합 단백질 (ACP53 및 ACP54)의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 각 융합 단백질은 알부민에 직접 융합된 IFNɣ를 포함한다.

도 24a-d는 IL-2 융합 단백질 및 재조합 인간 IL2 (Rec hIL-2) 상에서 수행된 HEK-블루 IL-2 리포터 분석으로부터의 결과를 묘사하는 그래프이다. 분석은 시약 QUANTI-Blue (InvivoGen)를 사용하여 분비된 알카리성 인산분해효소 (SEAP) 활성의 정량화를 기반으로 수행되었다.

도 25a 및 25b는 HSA의 존재에서 HEKBlue IL-2 리포터 분석에서 ACP16 (25a) 및 ACP124 (25b)의 분석을 나타내

는 두 그래프이다. 원은 절단되지 않은 폴리펩타이드의 활성을 나타내고 사각형은 절단된 폴리펩타이드의 활성을 나타낸다. **도 25c**는 CTLL-2 증식 분석의 결과를 나타내는 그래프이다. CTLL2 세포 (ATCC)를 40mg/ml 인간 혈청 알부민 (HSA)이 있거나 없는 배양 배지에서 500,000 세포/웰의 농도로 현탁액에 플레이팅하고 37℃ 및 5% CO_2에서 72시간 동안 활성화가능한 hIL2의 일련의 희석으로 자극했다. 절단되지 않음 및 절단된 활성화가능한 ACP16의 활성을 테스트했다. 절단된 활성화가능한 hIL2는 활성 MMP9로 인큐베이션에 의해 생성되었다. 세포 활성은 CellTiter-Glo (Promega) 발광-기반 세포 생존 분석을 사용하여 평가되었다. 서클은 온전한 융합 단백질을 나타내고 사각형은 프로테아제-절단된 융합 단백질을 나타낸다.

도 26a-26c는 HEKBlue IL-12 리포터 분석에서 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 도 26a는 ACP11 (인간 p40/뮤린 p35 IL12 융합 단백질) 대 ACP04 (음성 대조군)의 비교에서 IL-12/STAT4 활성화를 묘사한다. 도 26b는 ACP91 (키메라 IL-12 융합 단백질)의 분석을 나타내는 그래프이다. 원은 대조 폴리펩타이드 ACP04의 활성을 나타내고, 사각형은 절단되지 않은 ACP91 폴리펩타이드의 활성을 나타내고, 삼각형은 절단된 폴리펩타이드 (ACP91 + MMP9)의 활성을 나타낸다. 각각의 EC50 값이 표에 나타나 있다. 도 26c는 ACP136 (키메라 IL-12 융합 단백질)의 분석을 나타내는 그래프이다. 원은 대조 폴리펩타이드 ACP04의 활성을 나타내고, 사각형은 절단되지 않은 ACP136 폴리펩타이드의 활성을 나타내고, 삼각형은 절단된 폴리펩타이드 (ACP136 + MMP9)의 활성을 나타낸다. 각각의 EC50 값은 표 삽입에 도시되어 있다.

도 27a-27f는 절단된 IL-12 폴리펩타이드가 HEKBlue 리포터 분석에서 활성임을 나타내는 일련의 그래프이다. 왼쪽 상단 패널은 뮤린 IL-12가 이 분석에서 활성임을 나타낸다 (양성 대조군). 왼쪽 하단 패널과 오른쪽 하단 패널은 각각 절단되지 않은 것 (사각형) 및 절단된 것 (삼각형)의 활성을 나타낸다. 각각에 대한 EC50 값은 오른쪽 상단 패널의 표 삽입에 도시되어 있다.

도 28a-n은 B16 IFNα 리포터 분석에서 APC56 (도 28a), APC57 (도 8b) APC58 (도 28c), APC59 (도 28d), APC60 (도 28e), APC61 + HSA (도 28f), ACP30 + HSA (도 28g), ACP73 (도 28h), ACP70 + HSA (도 28i), ACP71 (도 28j), ACO 72 (도 28k), ACP 73 (도 28l), ACP74 (도 28m), 및 ACP75 (도 28n)의 활성을 나타내는 일련의 그래프이다. 각 융합은 절단 (사각형) 및 절단되지 않을 때 (원) 그 활성에 대해 시험되었다. 뮤린 IFNγ의 분석은 비교자로서 각 그래프에 포함되어 있다.

도 29a-29b는 종양 이종이식 모델에서 ACP31 (마우스 IFNα1 융합 단백질) 및 ACP11 (인간 p40/뮤린 p35 IL12 융합 단백질)을 분석한 결과를 나타내는 두 그래프이다. **도 29a**는 30μg ACP31 (원), 110μg ACP31 (삼각형), 330μg ACP31 (다이아몬드) 및 대조군으로 1μg 뮤린 야생형 IFNa1 (점선, 사각형) 및 10μg mIFNa1 (점선, 작은 원)으로 처리된 마우스에서 시간에 따른 종양 부피를 나타낸다. 비히클 단독은 큰 열린 원으로 표시된다. 데이터는 ACP31로 처리된 마우스에서 용량-의존적 방식으로 시간이 지남에 따라 종양 부피가 감소함을 나타낸다. **도 29b**는 17.5μg ACP11 (사각형), 175μg ACP31 (삼각형), 525μg ACP31 (원) 및 대조군으로 2μg ACP04 (점선, 삼각형) 및 10μg ACP04 (점선, 다이아몬드)로 처리된 마우스에서 시간에 따른 종양 부피를 나타낸다. 비히클 단독은 큰 열린 원으로 표시된다. 데이터는 ACP11 및 ACP04 (인간 p40/뮤린 p35 IL12 융합 단백질)로 처리된 마우스에서 용량-의존적 방식으로 시간이 지남에 따라 종양 부피가 감소함을 나타낸다.

도 30은 비히클 단독 (왼쪽 상단), 2μg ACP04 (상단 가운데), 10μg ACP04 (오른쪽 상단), 17.5μg ACP11 (왼쪽 하단), 175μg ACP11 (하단 가운데) 및 525μgACP11 (오른쪽 하단)로 처리된 각 마우스에서 마우스 이종이식 종양 모델에서 시간이 지남에 따른 종양 부피를 나타내는 일련의 스파게티 플롯이다. 각 라인은 단일 마우스를 나타낸다.

도 31a-31c는 종양 이종이식 모델에서 ACP16, ACP124를 분석한 결과를 나타내는 3개의 그래프이다. **도 31a**는 4.4μg ACP16 (사각형), 17μg ACP16 (삼각형), 70μg ACP16 (하방 삼각형), 232μg ACP16 (어두운 원) 및 비교자로 12μg 야생형 IL-2 (점선, 삼각형) 및 36μg 야생형 IL-2 (점선, 다이아몬드로 처리된 마우스의시간이 지남에 따른 종양 부피를 나타낸다. 비히클 단독은 큰 열린 원으로 표시된다. 데이터는 더 높은 농도에서 ACP16으로 처리된 마우스에서 용량-의존 방식으로 시간이 지남에 따라 종양 부피가 감소함을 나타낸다. **도 31b**는 17μg ACP124 (사각형), 70μg ACP124 (삼각형), 230μg ACP124 (하방 삼각형) 및 700μg ACP124로 처리된 마우스의 시간이 지남에 따른 종양 부피를 나타낸다. 비히클 단독은 큰 열린 원으로 표시된다. **도 31c**는 17μg ACP16 (삼각형), 70μg ACP16 (원), 232μg ACP16 (어두운 원) 및 비교자로 17μg ACP124 (점선, 삼각형) 70μg ACP124 (점선, 다이아몬드), 230μg ACP124 (점선, 다이아몬드)로 처리된 마우스의 시간이 지남에 따른 종양 부피를 나타낸다. 비히클 단독은 어두운 하방 삼각형으로 표시된다. 데이터는 ACP124가 아닌 ACP16으로 처리된 마우스에서 용량-의존적 방식으로 시간이 지남에 따라 종양 부피가 감소함을 나타낸다.

도 32a-c는 도 31에 나타낸 데이터에 상응하는 MC38 마우스 이종이식 모델에서 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 스파게티 플롯이다. 플롯에서 각 라인은 단일 마우스이다.

도 33은 대조군 마우스 (열린 원) 및 AP16-처리된 마우스 (사각형)에서 종양 성장을 나타내는 마우스 이종이식 모델에서 시간이 지남에 따른 종양 부피를 나타내는 그래프이다.

도 34a-34d는 절단가능한 융합 단백질로 처리 후 시간이 지남에 따른 마우스의 생존을 나타내는 일련의 생존 플롯이다. **도 34a**는 비히클 단독 (회색 선), 17 μg ACP16 (어두운 선) 및 1 μg ACP124 (점선)로 처리된 마우스에 대한 데이터를 나타낸다. **도 34b**는 비히클 단독 (회색 선), 70 μg ACP16 (어두운 선) 및 70 μg ACP124 (점선)로 처리된 마우스에 대한 데이터를 나타낸다. **도 34c**는 비히클 단독 (회색 선), 232 μg ACP16 (어두운 선) 및 230 μg ACP124 (점선)로 처리된 마우스에 대한 데이터를 나타낸다. **도 34d**는 비히클 단독 (회색 선), 232 μg ACP16 (어두운 선) 및 700 μg ACP124 (점선)로 처리된 마우스에 대한 데이터를 나타낸다.

도 35는 MC38 마우스 이종이식 모델에서 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 스파게티 플롯이다. 모든 마우스 그룹은 APC132의 최고 3회 용량을 제외하고 총 4회 용량이 제공되었으며, 여기서 치명적인 독성은 1주/2회 용량 후에 검출되었다. 비히클 단독 (상단), 17, 55, 70 및 230 μg ACP16 (상단 전체 열), 9, 38, 36 및 119 μg ACP132 (중간 전체 열) 및 13, 42, 54 및 177 μg ACP21 (하단 전체 열)이 도시되어 있다. 플롯에서 각 라인은 개별 동물을 나타낸다.

도 36-41은 예시적인 프로테아제 절단가능한 융합 단백질로서 작용하는 TriTac 폴리펩타이드의 특성을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0023] 유도성 사이토카인을 포함하는 작제물을 조작하고 사용하는 방법 및 조성물이 본 명세서에 개시되어 있다. 사이토카인은 이들을 종양학에 대한 유망한 치료제로 간주되도록 하는 강력한 면역 작용제이다. 그러나, 사이토카인은 치료 범위가 매우 좁다는 것이 입증되었다. 사이토카인은 혈청 반감기가 짧고 또한 매우 강력한 것으로 간주된다. 결과적으로, 사이토카인의 치료적 투여는 바람직하지 않은 전신 효과 및 독성을 일으켰다. 이들은 사이토카인 작용의 의도된 부위 (예를 들어, 종양)에서 사이토카인의 원하는 수준을 달성하기 위해 다량의 사이토카인을 투여할 필요성에 의해 악화되었다. 불행히도, 사이토카인의 생물학과 그의 활성을 효과적으로 표적화하고 제어할 수 없기 때문에, 사이토카인은 종양의 치료에서 기대했던 임상적 이점을 달성하지 못했다.

[0024] 종양학에서 사이토카인의 임상적 사용을 심각하게 제한하는 독성 및 짧은 반감기 문제를 극복한 융합 단백질이 본 명세서에 개시된다. 융합 단백질은 수용체 작용제 활성을 갖는 사이토카인 폴리펩타이드를 함유한다. 그러나 융합 단백질의 맥락에서, 사이토카인 수용체 작용제 활성이 약화되고 순환하는 반감기가 연장된다. 융합 단백질은 원하는 사이토카인 활성 부위 (예를 들어, 종양)와 연관된 프로테아제에 의해 절단되는 프로테아제 절단 부위를 포함하고, 전형적으로 원하는 활성 부위에서 풍부하거나 선택적으로 존재한다. 따라서, 융합 단백질은 종양 미세환경과 같은 원하는 활성 부위로 사이토카인 활성을 실질적으로 제한하기 위해 원하는 활성 부위에서 우선적으로 (또는 선택적으로) 그리고 효율적으로 절단된다. 종양 미세환경에서와 같은 원하는 활성 부위에서의 프로테아제 절단은 융합 단백질보다 사이토카인 수용체 작용제로서 훨씬 더 활성인 (전형적으로 융합 단백질보다 적어도 약 100X 더 활성임) 융합 단백질로부터 사이토카인의 형태를 방출한다. 융합 단백질의 절단시 방출되는 사이토카인의 형태는 전형적으로 짧은 반감기를 가지며, 이는 종종 자연 발생 사이토카인의 반감기와 실질적으로 유사하여 사이토카인 활성을 종양 미세환경으로 더욱 제한한다. 융합 단백질의 반감기가 연장되더라도 순환하는 융합 단백질이 약화되고 활성 사이토카인이 종양 미세환경을 표적으로 하기 때문에 독성이 극적으로 감소되거나 제거된다. 본 명세서에 기술된 융합 단백질은 처음으로 효과적인 치료 용량의 사이토카인의 투여를 가능하게 하여 종양 미세환경에 실질적으로 제한되는 사이토카인의 활성으로 종양을 치료할 수 있게 하고, 사이토카인의 원치 않는 전신 효과 및 독성을 극적으로 감소시키거나 제거한다.

[0025] 달리 정의되지 않는 한, 본 명세서에 사용된 모든 기술 용어, 표기법 및 기타 과학 용어는 본 발명이 속하는 기술 분야의 숙련자에 의해 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 것으로 의도된다. 일부 경우에, 일반적으로 이해되는 의미를 갖는 용어는 명확성을 위해 및/또는 용이한 참조를 위해 본 명세서에서 정의되고, 본 명세서에서 이러한 정의의 포함은 반드시 당해 분야에서 일반적으로 이해되는 것과 차이를 나타내는 것으로 해석되지 않아야 한다. 본 명세서에 설명되거나 참조된 기술 및 절차는 일반적으로 잘 이해되고, 예를 들어 Sambrook 등, *Molecular Cloning: A Laboratory Manual* 4th ed. (2012) Cold Spring Harbor Laboratory Press, Cold Spring Harbor, NY에 설명된 널리 사용되는 분자 클로닝 방법론과 같은 당업자에 의해 통상적인 방법론을 사용하여 일

반적으로 사용된다. 적절하게, 상업적으로 이용가능한 키트 및 시약의 사용을 포함하는 절차는 달리 명시되지 않는 한 일반적으로 제조자-정의된 프로토콜 및 조건에 따라 수행된다.

[0026] "사이토카인"은 특히 면역계의 세포에 의해 분비되고 면역계의 조절자인 면역조절 단백질 (예를 들어, 인터류킨 또는 인터페론)의 임의의 부류를 지칭하는 잘 알려진 기술 용어이다. 본 명세서에 개시된 융합 단백질에 사용될 수 있는 사이토카인 폴리펩타이드는 형질전환 성장 인자, 예컨대 TGF-α 및 TGF-β (예를 들어, TGF베타1, TGF베타2, TGF베타3); 인터페론 예컨대 인터페론-α, 인터페론-β, 인터페론-ɣ, 인터페론-카파 및 인터페론-오메가; 인터류킨, 예컨대 IL-1, IL-1α, 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, IL-21 및 IL-25; 종양 괴사 인자, 예컨대 종양 괴사 인자 알파 및 림프 독소; 케모카인 (예를 들어, C-X-C 모티프 케모카인 10 (CXCL10), CCL19, CCL20, CCL21) 및 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CS), 뿐만 아니라 사이토카인에 대한 동족 수용체를 활성화하는 이러한 폴리펩타이드의 단편 (즉, 전술한 것의 기능적 단편)을 포함하지만, 이들에 제한되지는 않는다. "케모카인"은 근처 반응성 세포에서 지향성 케모택시스를 유도하는 능력을 가진 임의의 작은 사이토카인의 패밀리를 지칭하는 기술 용어이다.

[0027] 사이토카인은 빈번하게 단 몇 분 또는 몇 시간인 짧은 혈청 반감기를 갖는 것으로 잘 알려져 있다. 혈청 반감기를 연장하지만 수용체 작용제 활성을 유지하도록 의도된 개조된 아미노산 서열을 갖는 사이토카인의 형태조차도 전형적으로 또한 짧은 혈청 반감기를 갖는다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "짧은-반감기 사이토카인"은 10분 미만, 15분 미만, 30분 미만, 60분 미만, 90분 미만, 120분 미만, 240분 미만 또는 480분 미만인 혈청 반감기와 같이, 대상체의 혈청에서 순환하는 실질적으로 짧은 반감기를 갖는 사이토카인을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 짧은 반감기 사이토카인은 대상체의 신체에서 통상의 반감기보다 더 긴 반감기를 달성하도록 그 서열이 변형되지 않은 사이토카인 및 혈청 반감기를 연장하지만 수용체 작용제 활성을 유지하도록 의도된 개조된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 이 후자의 경우는 혈청 알부민과 같은 진정한 반감기 연장 요소와 같은 이종 단백질 도메인의 추가를 포함하는 것을 의미하지 않는다.

[0028] "소르타제"는 표적 단백질 또는 펩타이드에 삽입되거나 그 말단에 부착된 카르복실-말단 분류 신호를 인식하고 절단함에 의해 단백질을 변형시키는 트랜스펩티다제이다. 소르타제 A는 표적 단백질 상의 Thr과 Gly 잔기 사이의 LPXTG 모티프 (여기서 X는 임의의 표준 아미노산임)의 절단을 촉매하고 Thr 잔기의 효소 상의 활성 부위 Cys 잔기에 일시적 부착으로 효소-티오아실 중간체를 형성한다. 트랜스펩타이드화를 완료하고 펩타이드-단량체 접합체를 생성하기 위해, N-말단 친핵성 그룹, 전형적으로 올리고글리신 모티프를 갖는 생체분자는 중간체를 공격하여 소르타제 A를 대체하고 두 분자를 결합한다.

[0029] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "입체 차단제"는 링커와 같은 다른 부분을 통해 직접 또는 간접적으로 사이토카인 폴리펩타이드에, 예를 들어 키메라 폴리펩타이드의 형태 (융합 단백질)로 공유 결합될 수 있거나, 그렇지 않으면 사이토카인 폴리펩타이드에 공유 결합하지 않는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 모이어티를 지칭한다. 입체 차단제는 예를 들어 정전기, 소수성, 이온 또는 수소 결합을 통해 사이토카인 폴리펩타이드에 비-공유 결합할 수 있다. 입체 차단제는 전형적으로 사이토카인 모이어티에 대한 그 근접성 및 비교 크기로 인해 사이토카인 모이어티의 활성을 억제하거나 차단한다. 입체 차단제는 또한 큰 단백질 결합 파트너의 동원에 의해 차단될 수 있다. 이 예는 혈청 알부민에 결합하는 항체이다; 항체 자체는 활성화 또는 결합을 자체적으로 차단할만큼 충분히 크거나 크지 않을 수 있지만, 알부민의 동원은 충분한 입체 차단을 허용한다.

[0030] 본 명세서에 사용되고 설명된 바와 같이, "반감기 연장 요소"는 예를 들어 그 크기 (예를 들어, 신장 여과 차단 이상이 됨), 형태, 유체역학적 반경, 전하 또는 흡수, 생체분포, 신진대사 및 제거 매개변수를 변경함에 의해 혈청 반감기를 증가시키고 pK를 개선시키는 키메라 폴리펩타이드의 일부이다.

[0031] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "활성화가능", "활성화", "유도" 및 "유도가능"은 단백질, 즉 융합 단백질의 일부인 사이토카인이 그 수용체에 결합하고 융합 단백질로부터 추가 요소의 절단시 활성을 유발하는 능력을 지칭한다.

[0032] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "플라스미드" 또는 "바이러스 벡터"는 개시된 핵산을 분해 없이 세포 내로 이송하고 그것이 전달된 세포에서 핵산 분자 및/또는 폴리펩타이드의 발현을 생성하는 프로모터를 포함하는 제제이다.

[0033] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "펩타이드", "폴리펩타이드" 또는 "단백질"은 펩타이드 결합에 의해 연결된 둘 이상의 아미노산을 의미하기 위해 광범위하게 사용된다. 단백질, 펩타이드 및 폴리펩타이드는 또한 아미

노산 서열을 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 용어 폴리펩타이드는 분자를 포함하는 특정 크기 또는 수의 아미노산을 제안하기 위해 본 명세서에서 사용되지 않는다는 것과 본 발명의 펩타이드는 최대 여러 아미노산 잔기 또는 그 이상을 함유할 수 있다는 것을 인식해야 한다.

[0034] 전체적으로 사용된 바와 같이, "대상체"는 척추동물, 보다 구체적으로 포유동물 (예를 들어, 인간, 말, 고양이,개, 소, 돼지, 양, 염소, 마우스, 토끼, 랫트 및 기니피그), 새, 파충류, 양서류, 물고기 및 기타 동물일 수 있다. 본 용어는 특정 연령이나 성별을 나타내지 않는다. 따라서, 남성이든 여성이든 성인 및 신생아 대상체가 포함되는 것으로 의도된다.

[0035] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "환자" 또는 "대상체"는 상호교환적으로 사용될 수 있고 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)가 있는 대상체를 지칭할 수 있다. 용어 환자 또는 대상체는 인간 및 수의학 대상체를 포함한다.

[0036] 본 명세서에 사용된 바와 같이 용어 "치료", "치료하다" 또는 "치료하는"은 질환 또는 병태의 영향 또는 질환 또는 병태의 증상을 감소시키는 방법을 지칭한다. 따라서, 개시된 방법에서, 치료는 확립된 질환 또는 병태의 중증도 또는 질환 또는 병태의 증상에서 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 최소 약 80%, 적어도 약 90%, 또는 실질적으로 완전한 감소를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 질환을 치료하는 방법은 대조군과 비교하여 대상체에서 질환의 하나 이상의 증상에서 10% 감소가 있는 경우 치료인 것으로 간주된다. 따라서 감소는 네이티브 또는 대조군 수준에 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 10% 내지 100% 사이의 임의의 감소 백분율일 수 있다. 치료가 반드시 질환, 병태 또는 질환이나 병태의 증상의 치유 또는 완전한 절제를 의미하는 것은 아니라는 것이 이해된다.

[0037] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 질환 또는 장애의 "예방하다", "예방하는" 및 "예방"은, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병 또는 악화를 억제하거나 지연시키는 작용, 예를 들어, 대상체가 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 나타내는 것을 시작하기 전 또는 거의 동시에 일어나는, 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열의 투여를 지칭한다.

[0038] 본 명세서에 사용된 바와 같이, "감소하는", "감소시키는" 또는 "억제하는"에 대한 언급은 적절한 대조군 수준에 비교하여 적어도 약 10%, 적어도 약 20%, 적어도 약 30%, 적어도 약 40%, 적어도 약 50%, 적어도 약 60%, 적어도 약 70%, 적어도 약 80%, 적어도 약 90% 또는 그 이상의 변화를 포함한다. 이러한 용어는 작용제 활성과 같은 기능 또는 특성의 완전한 제거를 포함할 수 있지만 반드시 포함하지는 않는다.

[0039] "약독화된 사이토카인 수용체 작용제"는 사이토카인 수용체의 자연적으로 발생하는 작용제에 비교하여 감소된 수용체 작용제 활성을 갖는 사이토카인 수용체 작용제이다. 약독화된 사이토카인 작용제는 수용체의 자연적으로 발생하는 작용제에 비교하여 적어도 약 10X, 적어도 약 50X, 적어도 약 100X, 적어도 약 250X, 적어도 약 500X, 적어도 약 1000X 또는 그 미만의 작용제 활성을 가질 수 있다. 본 명세서에 기술된 바와 같은 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 융합 단백질이 "약독화된" 또는 "약독화된 활성"을 갖는 것으로 기술될 때, 융합 단백질은 약독화된 사이토카인 수용체 작용제임을 의미한다.

[0040] "온전한 융합 단백질"은 예를 들어 프로테아제 절단에 의해 제거된 도메인이 그 안에 없는 융합 단백질이다. 도메인은 프로테아제 절단 또는 기타 효소 활성에 의해 제거가능할 수 있지만 융합 단백질이 "온전한" 경우에 이것은 발생하지 않는다.

[0041] 본 명세서에 사용된 바와 같이 "모이어티"는 분자 내에서 별개의 기능을 갖는 분자의 일부를 지칭하고, 그 기능은 다른 분자의 맥락에서 그 모이어티에 의해 수행될 수 있다. 모이어티는 특정 기능을 가진 화학적 실체 또는 특정 기능을 가진 생물학적 분자의 일부일 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질 내의 "차단 모이어티"는 융합 폴리펩타이드의 일부 또는 전부의 활성을 차단할 수 있는 융합 단백질의 일부이다. 이것은 혈청 알부민과 같은 단백질 도메인일 수 있다. 차단은 입체 차단제 또는 특정 차단제에 의해 수행될 수 있다. 입체 차단제는 특정 결합을 기반으로 하지 않고 크기와 위치에 따라 차단한다; 일 예는 혈청 알부민이다. 특정 차단제는 차단되어 지는 모이어티와의 특정 상호작용으로 인해 차단한다. 특정 차단제는 특정 사이토카인 또는 활성 도메인에 맞게 조정되어야 한다; 입체 차단제는 그것이 충분히 크면 페이로드와 관계없이 사용될 수 있다.

[0042] 일반적으로 사이토카인의 치료적 사용은 그것의 전신 독성에 의해 크게 제한된다. 예를 들어, TNF는 원래 일부 종양의 출혈성 괴사를 유도하는 그 능력과 다른 종양 계통에 대한 시험관내 세포독성 효과로 인해 발견되었지만, 이후에 강력한 전-염증 활성을 갖는 것으로 입증되어, 과잉생산 상태의 경우 인체에 위험하게 영향을 미칠 수 있다. 전신 독성은 인간에서 약리학적으로 활성인 양의 사이토카인을 사용하는 데 있어 근본적인

문제이므로, 그것의 치료 효능을 유지하면서 이 부류의 생물학적 효과의 독성 효과를 줄이는 것을 목표로 하는 새로운 유도체 및 치료적 전략이 현재 평가 중에 있다.

[0043] IL-2는 면역계에서 자극 및 조절 기능 둘 모두를 발휘하고, 공통 γ 사슬 (γc) 사이토카인 패밀리의 다른 구성원과 함께 면역 항상성에 대한 중심이다. IL-2는 IL-2Rα (CD25), IL-2Rβ (CD122) 및 IL-2Rγ (γc, CD132) 사슬로 이루어진 삼량체 수용체 또는 이량체 βγ IL-2R (1, 3)로 구성된 IL-2 수용체 (IL-2R)에 결합함에 의해 그 작용을 매개한다. 양 IL-2R 변이체는 IL-2 결합시 신호를 전송할 수 있다. 그러나, 삼량체 αβγ IL-2R은 이량체 βγ IL-2R (3)보다 IL-2에 대해 약 10-100배 더 높은 친화력을 가지고 있으며, 이는 CD25가 IL-2의 수용체에 그것의 고친화성 결합을 부여하지만 신호 형질도입에 중요한 것은 아니다. 삼량체 IL-2R은 활성화된 T 세포 및 CD4+ 포크헤드 박스 P3 (FoxP3)+ T 조절 세포 (Treg) 상에서 발견되며, 이는 시험관내 및 생체내에서 IL-2에 민감하다. 반대로, 항원-경험 (기억) CD8+, CD44 고기억-표현형 (MP) CD8+ 및 자연 살해 (NK) 세포에는 높은 수준의 이량체 βγ IL-2R이 부여되고, 이들 세포는 또한 *시험관내* 및 *생체내*에서 IL-2에 격렬하게 반응한다.

[0044] 고친화성 IL-2R의 발현은 T 세포가 생체내에서 일시적으로 이용가능한 낮은 농도의 IL-2에 반응하도록 하는 데 중요하다. IL-2Rα 발현은 나이브 및 기억 T 세포에서는 부재하지만 항원 활성화 후에 유도된다. IL-2Rβ는 NK, NKT 및 기억 CD8+ T 세포에 의해 구성적으로 발현되지만 항원 활성화 후 나이브 T 세포 상에서 또한 유도된다. γc는 훨씬 덜 엄격하게 조절되고 모든 림프구 세포에 의해 구성적으로 발현된다. 고친화성 IL-2R이 항원에 의해 유도되면, IL-2R 신호전달은 I12ra 전사의 Stat5-의존적 조절을 통해 부분적으로 IL-2Rα의 발현을 상향조절한다 (Kim 등, 2001). 이 과정은 IL-2의 공급원이 남아있는 동안 고친화성 IL-2R의 발현을 유지하고 IL-2 신호전달을 유지하는 메커니즘을 나타낸다.

[0045] IL-2는 극의 말초에 의해 둘러싸인 큰 소수성 결합 표면을 통해 IL-2Rα에 의해 포착되어 빠른 온-오프 결합 동력학으로 상대적으로 약한 상호작용 (Kd 10-8 M)을 초래한다. 그러나, IL-2Rα-IL-2 이원 복합체는 IL-2와 IL-2Rβ 사이의 뚜렷한 극의 상호작용을 통해 IL-2Rβ와의 연관성을 증진하는 IL-2에서 매우 작은 형태 변화를 초래한다. IL2/α/β 삼량체 복합체의 유사-고친화성 (즉, Kd ~ 300pM)은 Ciardelli의 데이터에 의해 나타난 바와 같이 삼량체 복합체가 α 사슬 단독 (Kd = 10nM) 또는 β 사슬 단독 (Kd = 450nM)에 결합된 어느 하나의 IL2보다 더 안정적임을 분명히 나타낸다. 어쨌든, IL2/α/β 삼량체는 그 다음 신호전달을 할 수 있는 4차 복합체로 γ 사슬을 동원하며, 이는 γ 사슬에 대한 IL2-결합 β 사슬 상의 큰 복합체 결합 부위에 의해 촉진된다.

[0046] 환원하면, 3원 IL-2Rα-IL-2Rβ-IL-2 복합체는 그 다음 IL-2와의 약한 상호작용 및 IL-2Rβ와의 강한 상호작용을 통해 γc를 동원하여 안정한 4차 고친화성 IL-2R (10pM인 Kd 10-11M)을 생산한다. 고친화성 4차 IL-2-IL-2R 복합체의 형성은 각각 IL-2Rβ 및 γc와 연관된 티로신 키나제 Jak1 및 Jak3을 통한 신호 전달을 유도한다 (Nelson 및 Willerford, 1998). 4차 IL-2-IL-2R 복합체는 빠르게 내재화되어, IL-2, IL-2Rβ 및 γc가 빠르게 분해되지만 IL-2Rα는 세포 표면으로 재순환된다 (Hemar 등, 1995; Yu 및 Malek, 2001). 따라서, 지속적인 IL-2R 신호전달을 필요로 하는 이들 기능적 활성은 IL-2Rα와 계합하고 추가적인 IL-2-IL-2R 신호전달 복합체를 형성하기 위해 계속된 IL-2의 공급원을 필요로 한다.

[0047] 사이토카인의 4-알파-나선 번들 패밀리의 또 다른 구성원인, 인터류킨-15 (IL-15)가 또한 암의 치료를 위한 면역 조절제로 부상했다. IL-15는 항원-제시 수지상 세포, 단핵구 및 대식세포 상에서 발현되는 IL-15Rα를 통해 처음으로 포착된다. IL-15는 광범위한 활성을 나타내고 IL-15/IL-2-R-β (CD122) 및 공통 γ 사슬 (CD132)을 통한 신호전달을 통해 T, B 및 자연 살해 (NK) 세포의 분화 및 증식을 유도한다. 그것은 또한 $CD8^+$ T 세포의 세포용해 활성을 향상시키고 장기-지속하는 항원-경험 $CD8^+$CD44 기억 T 세포를 유도한다. IL-15는 B 세포에 의한 분화 및 면역글로불린 합성을 자극하고 수지상 세포의 성숙을 유도한다. 그것은 면역억제성 T 조절 세포 (Treg)를 자극하지 않는다. 따라서, 종양 미세-환경에서 IL-15 활성을 선택적으로 강화하면 선천성 및 특정한 면역력을 향상시키고 종양과 싸울 수 있다 (Waldmann 등, 2012). IL-15는 공통 수용체 성분 (IL-2R/15Rβ-γc)을 통해 IL-2-유사 방식으로 T 세포 증식을 자극하고 JAK1/JAK3 및 STAT3/STAT5를 통해 신호전달하는 그 능력에 대해 처음으로 확인되었다. IL-2와 마찬가지로 IL-15는 활성화된 CD4-CD8-, CD4+CD8+, CD4+ 및 CD8+ T 세포의 증식을 자극할 뿐만 아니라 세포독성 T-림프구의 유도와 NK 세포의 생성, 증식 및 활성화를 촉진한다 (Waldmann 등, 1999). 그러나, 포크헤드 박스 P3 (FOXP3)-발현 CD4+CD25+ Treg 세포를 유지하고 주변에 이들 세포를 유지하는 데 필요한 IL-2와 달리, IL-15는 Treg에 거의 영향을 미치지 않는다 (Berger 등, 2009). 이것은 FOXP3-발현 CD4+CD25+ Treg가 이펙터 T 세포를 억제하여 종양에 대한 지향된 이들을 포함한 면역 반응을 억제하기 때문에 중요한다. IL-2는 또한 자기-반응성 T 세포의 제거로 이어지는 과정인 활성화 유도 세포 사멸 (AICD)을 시작

하는 데 중요한 역할을 하는 반면, IL-15는 T 세포에 대한 항-세포 사멸 인자이다 (Marks-Konczalik 등, 2000). HIV 펩타이드 백신과 함께 제공되는 IL-15는 항원-특이적 CD8+ T 세포의 수명을 증진하고 TRAIL-매개된 세포사멸을 차단함에 의해 CD4+ T 세포 결핍을 극복하는 것으로 나타났다 (Oh 등, 2008). 더욱이, IL-15는 CD8+CD44hi 기억 T 세포의 장기 유지를 촉진한다 (Kanegane 등, 1996).

[0048] T 및 NK 세포 발달에 대한 IL-15 및 IL-15Rα의 중요성은 IL-15Rα$^{-/-}$ 및 IL-15$^{-/-}$ 마우스의 표현형에 의해 더욱 강조된다. 녹아웃 마우스는 총 CD8+ T 세포의 감소된 수를 입증하고 기억-표현형 CD8+ T 세포, NK 세포, NK/T 세포 및 장내 상피내 림프구의 일부 서브셋이 부족하여, IL-15가 이들 세포의 서브셋에 필수적인 양성 항상성 기능을 제공함을 나타낸다 (Lodolce 등, 1996; Kennedy 등, 1998). 이들 녹아웃 마우스 2개 계통의 표현형의 유사성은 생리학적으로 관련된 IL-15 신호를 유지하는 데 있어 IL-15Rα의 중요성을 시사한다.

[0049] IL-15는 T 세포와 자연 살해 (NK) 세포의 표면 상에 나타나는 IL-15RβɣC 복합체에 대한 IL-15 수용체 알파-사슬에 의해 트랜스로 제시된다 (Han 등, 2011). IL-15Ra-사슬은 보호자 단백질의 역할을 하고 IL-15 활성을 안정화 및 증가시킨다 (Desbois 등, 2016). 외인성 IL-15는 암 환자에서 자주 하향조절되는 IL-15Ra에 대한 그 의존성으로 인해 암 환자에게 제한된 영향을 미칠 수 있음이 밝혀졌다. 따라서 IL-15에 링커를 통해 연결된 IL15Ra의 sushi+ 도메인으로 구성된 융합 단백질 RLI가 IL15 치료에 대한 대안적인 접근법으로 제안되었다 (Bessard 등, 2009). 가용성 IL-15/IL-15Rα 복합체의 투여는 IL-15 혈청 반감기 및 생체내 생체이용성을 크게 향상시킨다는 것이 밝혀졌다 (Stoklasek 등, 2010).

[0050] T 및 NK 세포에 대한 영향 외에도, IL-15는 또한 면역계의 다른 구성요소에 대해 여러 가지 영향을 미친다. IL-15는 세포자멸사로부터 호중구를 보호하고 식균작용을 조절하고 IL-8 및 IL-1R 길항제의 분비를 자극한다. 이는 JAK2, p38 및 ERK1/2 MAPK, Syk 키나아제 및 NF-kB 전사 인자의 활성화를 통해 기능한다 (Pelletier 등, 2002). 비만 세포에서, IL-15는 성장 인자 및 세포자멸사의 억제제로 작용할 수 있다. 이들 세포에서 IL-15는 ɣc 결합을 요함이 없이 JAK2/STAT5 경로를 활성화한다 (Tagaya 등, 1996). IL-15는 또한 B 림프구 증식과 분화를 유도하고 면역글로불린 분비를 증가시킨다 (Armitage 등, 1995). 또한 Fas-매개 세포자멸사를 방지하고 CD4-도움의 부분적으로 독립적인 항체의 반응을 유도할 수 있다 (Demerci 등, 2004; Steel 등, 2010). 단핵구, 대식세포 및 수지상 세포는 IL-15를 효과적으로 전사하고 번역한다. 그들은 또한 IL-15 자극에 반응한다. 대식세포는 식균작용을 증가시키고 IL-8, IL-12 및 MCP-1 발현을 유도하고 IL-6, IL-8 및 TNF α를 분비함에 의해 반응한다 (Budagian 등, 2006). IL-15와 함께 배양된 수지상 세포는 증가된 CD83, CD86, CD40 및 MHC 클래스 II 발현으로 성숙을 입증하고, 또한 세포자멸사에 내성이 있고 강화된 인터페론-ɣ 분비를 나타낸다 (Anguille 등, 2009).

[0051] IL-15는 또한 근세포, 함지방세포, 내피 및 신경 세포를 포함한 비-혈액학적 세포에 영향을 미치는 것으로 나타났다. IL-15는 근육에 동화작용 효과가 있고 근육 세포 분화를 지원할 수 있다 (Quinn 등, 1995). 근세포 및 근육 섬유를 자극하여 수축성 단백질을 축적하고 암-관련 악액질이 있는 랫트에서의 근육 소모를 늦출 수 있다 (Figueras 등, 2004). IL-15는 또한 혈관신생을 자극하고 (Angiolillo 등, 1997) 소교세포 성장과 생존을 유도하는 것으로 나타났다 (Hanisch 등, 1997).

[0052] 또한 IL-2/IL-15 계열의 인터류킨-7 (IL-7)은 잘-특성화된 다발성 사이토카인이고, 간질 세포, 상피 세포, 내피 세포, 섬유아세포, 평활근 세포 및 케라틴 생성 세포에 의해 발현되고, 그리고 활성화에 이어, 수지상 세포에 의해 발현되었다 (Alpdogan 등, 2005). 그것은 원래 전구 B 림프구의 성장 및 분화 인자로 설명되었지만, 후속 연구에서는 IL-7이 T-림프구 발달 및 분화에 결정적으로 관여한다는 것을 밝혔다. 인터류킨-7 신호전달은 최적의 CD8 T-세포 기능, 항상성 및 기억의 확립에 필수적이다 (Schluns 등, 2000); 그것은 대부분의 T-세포 서브셋의 생존에 필요하고, 그 발현은 T-세포 수를 조절하는데 중요한 것으로 제안되었다.

[0053] IL-7은 IL-7Rα와 ɣc를 포함하는 이량체 수용체에 결합하여 T 및 B 세포의 세포외 기질 리모델링, 발달 및 항상성에 근본적인 역할을 하는 삼원 복합체를 형성한다 (Mazzucchelli and Durum, 2007). IL-7Rα는 또한 교차-반응하여 흉선 간질 림포포이에틴 (TSLP) 및 그 수용체 (TSLPR)와 삼원 복합체를 형성하고 TSLP 경로를 활성화하여, 인간에서 T 및 수지상 세포 증식을 초래하고 마우스에서 추가의 B 세포 발달을 초래한다 (Leonard, 2002). 따라서 복합체에 의해 활성화된 신호전달 캐스케이드의 엄격한 조절은 정상적인 세포 기능에 중요하다. IL-7Rα 엑토도메인에서의 돌연변이로 인한 IL-7 경로의 과소-자극은 T 및 B 세포 발달을 억제하여 중증 복합 면역결핍 (SCID)의 형태가 있는 환자를 초래한다 (Giliani 등, 2005; Puel 등, 1998).

[0054] IL-7은 세포독성 화학요법 후 암 환자에서 면역 재구성을 증진하는 데 잠재적인 역할을 한다. IL-7 요법은 면역

재구성을 증진하고, 심지어 소수의 최근 흉선 이주체들의 말초 확장을 촉진함에 의해 더욱이 제한된 흉선 기능도 증강시킬 수 있다. 따라서, IL-7 요법은 세포독성 화학요법에 의해 고갈된 환자의 면역 체계를 잠재적으로 복구할 수 있었다 (Capitini 등, 2010).

[0055] 인터류킨-12 (IL-12)는 2개의 별도로 인코딩된 서브유닛 (p35 및 p40)의 디설파이드-결합 이종이량체이며, 이는 소위 생체활성 이종이량체 (p70) 분자를 생성하기 위해 공유적으로 결합된다 (Lieschke 등, 1997; Jana 등, 2014). 이종이량체 (IL-12 및 IL-23)를 형성하는 것과 별도로, p40 서브유닛은 또한 단량체 (p40) 및 동종이량체 ($p40_2$)로 분비된다. p35를 p40 서브유닛에 연결하는 링커로 단일 사슬로서 이종이량체의 합성은 이종이량체의 완전한 생물학적 활성을 보존한다는 것이 당업계에 알려져 있다. IL-12는 감염에 대한 초기 염증 반응 및 Th1 세포의 생성에 중요한 역할을 하며, 이는 세포-매개 면역에 유리하다. IL-12의 과잉생산은 다수의 자가면역 염증성 질환 (예를 들어, MS, 관절염, 제1형 당뇨병)의 병인에 관여하기 때문에 숙주에게 위험할 수 있다는 것이 밝혀졌다.

[0056] IL-12 수용체 (IL-12R)는 활성화된 T-세포와 자연 살해 세포의 표면 상에 발현된 IL-12Rβ1 및 IL-12Rβ2 사슬로 구성된 이종이량체 복합체이다 (Trinchieri 등, 2003). IL-12Rβ1 사슬은 IL-12p40 서브유닛에 결합하는 반면, IL-12Rβ2와 연관된 IL-12p35는 세포내 신호전달 능력을 부여한다 (Benson 등, 2011). IL-12R을 통한 신호전달은 야누스 키나제 (Jak2) 및 티로신 키나제 (Tyk2)의 인산화를 유도하여 전사의 신호 전달자 및 활성자 (STAT)1, STAT3, STAT4 및 STAT5를 인산화하고 활성화한다. IL-12의 특정 세포 효과는 주로 STAT4의 활성화에 기인한다. IL-12는 Th1 표현형에 대한 CD4+ T-세포 분화를 포함하여 IL-12의 많은 전염증 활성을 매개하는 사이토카인, 특히 인터페론 (IFN)γ를 생성하도록 자연 살해 및 T-세포를 유도한다 (Montepaone 등, 2014).

[0057] 조절 T 세포는 면역계의 활성화를 활성적으로 억제하고 병리적 자기 반응과 그에 따른 자가면역 질환을 예방한다. 자가면역 질환의 치료를 위한 조절 T 세포를 선택적으로 활성화하는 약물 및 방법을 개발하는 것이 집중적인 연구의 주제이며, 염증 부위에 활성 인터류킨을 선택적으로 전달할 수 있는 본 발명의 개발까지는 주로 실패했다. 조절 T 세포 (Treg)는 다른 면역 세포의 활동을 억제하는 CD4+CD25+ T 세포의 한 부류이다. Treg는 면역계 항상성의 중심이고, 자가-항원에 대한 내성을 유지하고 외부 항원에 대한 면역 반응을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 제1형 당뇨병 (T1D), 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 및 이식편-대-숙주 질환 (GVHD)을 포함한 여러 자가면역 및 염증성 질환은 Treg 세포 수 또는 Treg 기능이 결핍된 것으로 나타났다.

[0058] 결과적으로, Treg 세포의 수 및/또는 기능을 향상시키는 치료법의 개발에 큰 관심이 있다. 조사중인 자가면역 질환에 대한 하나의 치료 접근법은 생체외-확장된 Treg 세포인, 자가조직의 이식이다 (Tang, Q., 등, 2013, Cold Spring Harb. Perspect. Med., 3:1-15). 이 접근법은 질환의 동물 모델을 치료하고 여러 초기 단계의 인간 임상 시험에서 유망한 것으로 나타났지만, 그것은 환자 자신의 T 세포를 사용한 맞춤 치료를 요하고 침습적이고 기술적으로 복잡하다. 또 다른 접근법은 저용량 인터류킨-2 (IL-2)로의 치료이다. Treg 세포는 서브유닛 IL2Rα (CD25), IL2Rβ (CD122) 및 IL2Rγ (CD132)로 구성된 고친화성 IL-2 수용체인, IL2Rαβγ의 높은 구성 수준을 특징적으로 발현하고, Treg 세포 성장은 IL-2에 의존적인 것으로 나타났다 (Malek, T.R., 등, 2010, Immunity, 33:153-65).

[0059] 반대로, 면역 활성화는 IL-2를 사용하여 또한 달성되었고, 재조합 IL-2 (Proleukin®)는 특정 암 치료를 위해 승인되었다. 고-용량 IL-2는 전체 생존에 장기적인 영향을 갖는 전이성 흑색종 및 전이성 신 세포 암종이 있는 환자의 치료에 사용된다.

[0060] 만성 GVHD (Koreth, J., 등, 2011, N Engl J Med., 365:2055-66) 및 HCV-연관된 자가면역 혈관염 환자 (Saadoun, D., 등, 2011, N Engl J Med., 365:2067-77)의 저-용량 IL-2 치료의 임상 시험은 증가된 Treg 수준과 임상적 효능의 징후를 입증했다. 다수의 다른 자가면역 및 염증성 질환에서 IL-2의 효능을 조사하는 새로운 임상 시험이 시작되었다. 소위 저용량 IL-2를 사용하는 이론적 근거는 비활성화된 상태에서 고친화성 수용체를 발현하지 않는 다른 T 세포를 이탈시키면서 Treg 상에서 구성적으로 발현되는 삼량체 IL-2 수용체의 높은 IL-2 친화성을 활용하는 것이었다. 이들 시험에 사용된 IL-2의 재조합 형태인 Aldesleukin (캘리포니아주 샌디에고 소재의 Prometheus Laboratories에 의해 Proleukin®으로 판매됨)은 높은 독성과 관련이 있다. Aldesleukin은 고용량에서 전이성 흑색종 및 전이성 신장 암의 치료용으로 승인되었지만, 그 부작용이 너무 심해서 그 사용은 중환자실이 있는 병원에서만 권고된다 (웹 주소: www.proleukin.com/assets/pdf/proleukin.pdf).

[0061] 자가면역 질환에서 IL-2의 임상 실험은 Treg 세포가 이들의 IL2R 알파의 발현에 기인하여 다른 많은 면역 세포 유형보다 낮은 농도의 IL-2에 반응하기 때문에 Treg 세포를 표적으로 하기 위해 IL-2의 낮은 용량을 이용했다 (Klatzmann D, 2015 Nat Rev Immunol. 15:283-94). 그러나, 이들 낮은 복용량조차도 안전성과 내약성 문제를

초래했고 사용된 치료법은 만성적 또는 간헐적 5-일 치료 과정에서 매일 피하 주사를 사용했다. 따라서, Treg 세포 수와 기능을 강화하고, IL-2보다 더 특이적으로 Treg 세포를 표적화하고, 보다 안전하고 더 내성일 있으며 덜 빈번하게 투여되는 자가면역 질환 치료에 대한 필요성이 있다.

[0062] 자가면역 질환에 대한 IL-2-기반 요법의 치료 지수를 개선하기 위해 제안된 한 가지 접근법은 다른 면역 세포에 비해 Treg 세포에 대해 선택적인 IL-2의 변이체를 사용하는 것이다. IL-2 수용체는 T 세포, NK 세포, 호산구 및 단핵구를 포함한 다양한 상이한 면역 세포 유형에서 발현되고, 이 광범위한 발현 패턴은 면역계에 대한 다발성 효과와 높은 전신 독성에 기여할 가능성이 높다. 특히, 활성화된 T 이펙터 세포는 폐 상피 세포처럼 IL2Rαβγ를 발현한다. 그러나, T 이펙터 세포를 활성화하는 것은 면역 반응을 하향-조절하고 제어하는 목표와 직접적으로 반대로 되고, 폐 상피 세포를 활성화하는 것은 폐 부종을 포함한 IL-2의 알려진 용량-제한 부작용을 초래한다. 실제로 고용량 IL-2 면역요법의 주요 부작용은 혈관 누출 증후군 (VLS)이며, 이는 폐 및 간과 같은 기관에 혈관내 액이 축적되어 이후 폐의 부종 및 간 세포 손상을 초래한다. IL-2의 회수 외의 VLS의 치료는 없다. 저-용량 IL-2 요법은 VLS를 피하기 위해 환자에서 시험었지만 차선의 치료 결과를 희생했다.

[0063] 문헌에 따르면, VLS는 IL-2-활성화된 NK 세포로부터 전염증성 사이토카인의 방출에 기인되는 것으로 여겨진다. 그러나, 폐부종은 기능성 αβγ IL-2R의 낮은 수준 내지 중간 수준을 발현하는 폐 내피 세포에 IL-2의 직접 결합으로부터 발생한다는 몇 가지 증거가 있다. 그리고, IL-2와 폐 내피 세포의 상호작용과 관련된 폐 부종은 CD25-결핍 숙주 마우스에서 CD25에 대한 결합을 항-CD25 단클론 항체 (mAb)로 차단하거나 또는 CD122-특이적 IL-2/항-IL-2 mAb (IL-2/mAb) 복합체의 사용에 의해 제거되었고, 따라서 VLS를 예방한다.

[0064] IL-2 이외의 인터류킨 사이토카인으로의 치료는 더 제한적이다. IL-15는 IL-2의 것에 유사한 면역 세포 자극 활성을 나타내지만 동일한 억제 효과가 없으므로 유망한 면역치료 후보가 된다. 전이성 악성 흑색종 또는 신 세포 암의 치료를 위한 재조합 인간 IL-15의 임상 시험은 면역 세포 분포, 증식 및 활성화에서 눈에 띄는 변화를 입증했고 잠재적인 항종양 활성을 제안했다 (Conlon 등, 2014). IL-15는 현재 다양한 형태의 암을 치료하기 위해 임상 시험 중이다. 그러나, IL-15 요법은 특정 백혈병, 이식편-대-숙주 병, 저혈압, 혈소판감소증 및 간 손상을 악화하는 것과 같은 원치 않는 독성 효과와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. (Mishra A., 등, Cance Cell, 2012, 22(5):645-55; Alpdogan O. 등, Blood, 2005, 105(2):866-73; Conlon KC 등, J Clin Oncol, 2015, 33(1):74-82.)

[0065] IL-7은 흉선에서 림프구 발달을 촉진하고 말초에서 나이브 및 기억 T 세포 항상성의 생존을 유지한다. 또한, 그것은 림프절 (LN)의 조직형성과 이차 림프 기관 (SLO)에 동원된 활성화된 T 세포의 유지에 중요한다 (Gao 등, 2015). IL-7의 임상 시험에서, FoxP3 발현에 의해 모니터링된 바와 같이 조절 T 세포 수에서 상당하지 않은 증가로, IL-7을 투여받은 환자는 CD4+ 및 CD8+ T 세포 둘 모두에서 증가를 보였다 (Sportes 등, 2008). 2006년, 2008년 및 2010년에 보고된 임상 시험에서 전이성 흑색종 또는 육종과 같은 다른 종류의 암 환자에게 다른 용량의 IL-7을 피하로 주사했다. 일시적인 열과 가벼운 홍반을 제외하고는 독성이 거의 나타나지 않았다. CD4+ 및 CD8+ T 세포의 순환 수준은 상당하게 증가했고 Treg의 수는 감소했다. TCR 레퍼토리 다양성은 IL-7 치료 후 증가했다. 그러나, IL-7의 항-종양 활성은 잘 평가되지 않았다 (Gao 등, 2015). 결과는 IL-7 요법이 면역 반응을 향상시키고 확장시킬 수 있다는 것을 시사한다.

[0066] IL-12는 다발성 사이토카인으로, 그것의 작용은 선천성 면역과 적응성 면역 사이의 상호연관을 생성한다. IL-12는 PMA-유도된 EBV-형질전환된 B-세포주에서 분비되는 인자로 처음 기술되었다. 그 작용에 기반하여, IL-12는 세포독성 림프구 성숙 인자 및 자연 살해 세포 자극 인자로 지정되었다. 선천성 면역과 적응성 면역을 연결하고 항암 방어의 자연 메커니즘을 조정하는 사이토카인인, IFNγ의 생산을 강력하게 자극함에 기인하여, IL-12는 인간에서 종양 면역요법에 이상적인 후보로 여겨졌다. 그러나, 임상 연구에서 IL-12의 전신 투여와 연관된 심각한 부작용 및 이 사이토카인의 매우 좁은 치료 지수는 암 환자에서 이 사이토카인의 사용에 대한 열정을 현저하게 완화시켰다 (Lasek 등, 2014). 사이토카인의 전달이 종양을 표적으로 하는 IL-12 요법에 대한 접근은 IL-12 요법으로의 이전 문제 중 일부를 감소시킬 수 있으며, 현재 암에 대한 임상 시험 중이다.

[0067] IL-2R에 결합하고 치료적으로 면역 반응을 조절하는 작용제로서 IL-2의 직접적 사용은, 예를 들어 그 짧은 혈청 반감기 및 높은 독성과 같은 잘-입증된 치료적 위험으로 인해 문제가 되어왔다. 이들 위험은 또한 다른 사이토카인의 치료적 개발 및 사용을 제한했다. 이들 위험을 줄이는 새로운 형태의 사이토카인이 요구된다. IL-2와 IL-15 및 다른 사이토카인, 사이토카인의 기능적 단편 및 뮤테인뿐만 아니라 이들 위험을 해결하고 필요한 면역 조절 치료제를 제공하도록 설계된 조건부로 활성인 사이토카인을 포함하는 조성물 및 방법이 본 명세서에 개시된다.

[0068] 본 발명은 직접적인 IL-2 요법 및 다른 사이토카인을 사용하는, 예를 들어 사이토카인 차단 모이어티, 예를 들어, 입체 차단 폴리펩타이드, 혈청 반감기 연장 폴리펩타이드, 표적화 폴리펩타이드, 프로테아제 절단 가능한 링커를 포함하는 연결 폴리펩타이드, 및 이의 조합을 사용하는 요법의 단점을 해결하도록 설계되었다. 인터류킨 (예를 들어, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 IL-23), 인터페론 (IFN알파, IFN베타 및 IFN감마를 포함한 IFN), 종양 괴사 인자 (예를 들어, TNF알파, 림프 독소), 형질전환 성장 인자 (예를 들어, TGF베타1, TGF베타2, TGF베타3), 케모카인 (C-X-C 모티프 케모카인 10 (CXCL10), CCL19, CCL20, CCL21) 및 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CS)를 포함한 사이토카인은 환자에게 투여될 때 매우 강력하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "케모카인"은 근처의 반응성 세포에서 지향된 화학주성을 유도하는 능력을 가진 작은 사이토카인의 패밀리를 의미한다. 사이토카인은 강력한 치료법을 제공할 수 있지만, 임상적으로 조절하기 어렵고 사이토카인의 임상적 사용을 제한하는 원하지 않는 효과를 수반한다. 본 개시내용은 감소 또는 제거된 원하지 않는 효과로 환자에서 사용될 수 있는 새로운 형태의 사이토카인에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 상응하는 사이토카인과 비교하여 감소된 사이토카인 수용체 활성화 활성을 갖는 사이토카인 또는 사이토카인의 활성 단편 또는 뮤테인을 함유하는 키메라 폴리펩타이드 (융합 단백질), 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 및 전술한 것의 약학적 제형을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 그러나, 선택된 조건하에서 또는 선택된 생물학적 환경에서 키메라 폴리펩타이드는 종종 상응하는 자연 발생 사이토카인과 동일하거나 더 높은 효능으로 그들의 동족 수용체를 활성화시킨다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 이것은 전형적으로 사이토카인 활성의 원하는 부위 (예를 들어, 염증 부위 또는 종양)에 존재하는 것과 같은 선택된 조건하에서가 아니라 일반적인 조건하에서 사이토카인, 이의 활성 단편 또는 뮤테인의 수용체 활성화 기능을 차단하거나 억제하는 사이토카인 차단 모이어티를 사용하여 달성된다.

[0069] 키메라 폴리펩타이드 및 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 재조합 DNA 기술, 합성 화학 또는 이들 기술의 조합을 사용하여 제조될 수 있고, CHO 세포에서와 같은 적합한 발현 시스템에서 발현될 수 있다. 키메라 폴리펩타이드는 예를 들어 합성 또는 반-합성 화학 기술 등을 사용하여 적합한 핵산의 발현에 의해 유사하게 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 차단 모이어티는 소르타제-매개 접합을 통해 사이토카인 폴리펩타이드에 부착될 수 있다. "소르 타제"는 표적 단백질 또는 펩타이드에 매립되거나 말단에 부착된 카르복실-말단 분류 신호를 인식하고 절단함에 의해 단백질을 변형시키는 트랜스펩티다제이다. 소르타제 A는 효소 상의 활성 부위 Cys 잔기에 대한 Thr 잔기의 일시적인 부착과 함께 표적 단백질 상의 Thr 잔기와 Gly 잔기 사이의 LPXTG 모티프 (서열 번호: 193) (여기서 X는 임의의 표준 아미노산임)의 절단을 촉매하여, 효소-티오아실 중간체를 형성한다. 트랜스펩타이드화를 완료하고 펩타이드-단량체 접합체를 생성하기 위해, 전형적으로 올리고글리신 모티프인, N-말단 친핵성 그룹이 있는 생체분자가 중간체를 공격하여 소르타제 A를 대체하고 두 분자를 결합한다.

[0070] 사이토카인-차단 모이어티 융합 단백질을 형성하기 위해, 사이토카인 폴리펩타이드는 먼저 폴리글리신 서열을 갖는 N-말단에서, 또는 대안적으로 LPXTG 모티프 (서열 번호: 193)를 갖는 C-말단으로 태깅된다. 차단 모이어티 또는 다른 요소는 태깅된 폴리펩타이드에 대한 수용자 부위로 작용하는 각각의 펩타이드가 부착되어 있다. N-말단을 통해 부착된 LPXTG (서열 번호: 193) 수용자 펩타이드를 운반하는 도메인에 대한 접합을 위해, 폴리펩타이드는 N-말단 폴리-글리신 스트레치로 태깅될 것이다. C-말단을 통해 부착된 폴리-글리신 펩타이드를 운반하는 도메인에 접합을 위해, 폴리펩타이드는 LPXTG (서열 번호: 193) 소르타제 인식 서열로 그 C-말단에서 태깅될 것이다. 폴리-글리신 및 LPXTG (서열 번호: 193) 서열을 인식하는 소르타제는 폴리머-펩타이드와 태깅된 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 결합을 형성할 것이다. 소르타제 반응은 중간체로서 글리신 잔기를 절단하고 실온에서 발생한다.

[0071] 차단 모이어티에 의해 야기되는 억제를 제거하거나 감소시키기 위해 다양한 메커니즘이 이용될 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 사이토카인 모이어티 및 차단 모이어티, 예를 들어, 사이토카인과 사이토카인 차단 모이어티 사이 또는 사이토카인 차단 모이어티 내에 위치한 프로테아제 절단 부위를 포함하는 프로테아제 절단 가능한 링커를 갖는 입체 차단 모이어티를 포함할 수 있다. 프로테아제 절단 부위가 절단될 때, 차단 모이어티는 사이토카인에서 해리될 수 있고, 사이토카인은 그 다음 사이토카인 수용체를 활성화할 수 있다. 사이토카인 모이어티는 또한 관련 사이토카인에서 발견되는 에피토프에 결합하는 항체와 같은 특정 차단 모이어티에 의해 차단될 수 있다.

[0072] 임의의 적절한 링커가 사용될 수 있다. 예를 들어, 링커는 글리신-글리신, 소르타제-인식 모티프, 또는 소르타제-인식 모티프 및 펩타이드 서열 $(Gly_4Ser)_n$ (서열 번호: 195) 또는 $(Gly_3Ser)_n$ (서열 번호: 195)을 포함할 수 있으며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 전형적으로, 소르타제-인식 모티프는 펩타이드 서열 LPXTG (서열

번호: 193)를 포함하고, 여기서 X는 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, 공유 결합은 사이토카인 폴리펩타이드의 C-말단에 부착된 반응성 라이신 잔기와 차단제 또는 다른 도메인의 N-말단에 부착된 반응성 아스파르트산 사이에 있다. 다른 실시형태에서, 공유 결합은 사이토카인 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 반응성 아스파르트산 잔기와 상기 차단제 또는 다른 도메인의 C-말단에 부착된 반응성 라이신 잔기 사이에 있다.

[0073] 따라서, 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같이, 사용된 사이토카인 차단 모이어티는 입체 차단제일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "입체 차단제"는, 예를 들어 키메라 폴리펩타이드 (융합 단백질)의 형태로 링커와 같은 다른 모이어티를 통해 직접 또는 간접적으로 사이토카인 폴리펩타이드에 공유 결합될 수 있지만, 그러나 그렇지 않으면 사이토카인 폴리펩타이드에 공유 결합하지 않는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 모이어티를 지칭하다. 입체 차단제는, 예를 들어 정전기, 소수성, 이온 또는 수소 결합을 통해 사이토카인 폴리펩타이드에 비-공유 결합할 수 있다. 입체 차단제는 전형적으로 사이토카인 모이어티에 대한 그 근접성 및 비교적인 크기로 인해 사이토카인 모이어티의 활성을 억제하거나 차단한다. 사이토카인 모이어티의 입체적 억제는 입체 차단제와 사이토카인 폴리펩타이드 사이의 부위에서 입체 차단제 및 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 융합 단백질을 효소적으로 절단함에 의해서와 같이 입체 차단제로부터 사이토카인 모이어티를 공간적으로 분리함에 의해 제거될 수 있다.

[0074] 본 명세서에 더 상세히 설명된 바와 같이, 차단 기능은 표적화 도메인, 혈청 반감기 연장 요소 및 프로테아제-절단 가능한 연결 폴리펩타이드와 같은 약학적 조성물에 추가의 기능적 성분의 존재와 조합될 수 있거나 이에 기인할 수 있다. 예를 들어, 혈청 반감기 연장 폴리펩타이드가 또한 입체 차단제일 수 있다.

[0075] 본 발명의 전체 범위의 간결한 개시를 제공할 목적으로, 본 발명의 양태는 예시적인 사이토카인으로서 사이토카인 IL-2를 사용하여 상세하게 설명된다. 그러나, 본 발명 및 본 개시내용은 IL-2로 제한되지 않는다. 개시된 방법, 폴리펩타이드 및 핵산을 포함하는 본 개시내용이 IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 IL-23, IFN알파, IFN베타, IFN감마, TNF알파, 림프독소, TGF-베타1, TGF베타2, TGF베타3, GM-CSF, CXCL10, CCL19, CCL20, CCL21과 같은 다른 사이토카인, 단편 및 뮤테인과 전술한 것의 기능성 단편 또는 뮤테인의 사용을 적절하게 설명하고 가능하게 한다는 것은 당업자에게 명백할 것이다.

[0076] 다양한 요소는 원하는 IL-2 활성 부위에서 우선적으로 IL-2의 전달 및 활성을 보장하고 혈청 반감기 연장 전략에 우선적으로 연결된 차단 및/또는 표적화 전략을 통해 인터류킨에 대한 전신 노출을 심각하게 제한한다. 이 혈청 반감기 연장 전략에서, 인터류킨의 차단된 버전은 연장된 시간 (바람직하게는 1-2주 이상) 동안 순환하지만 활성화된 버전은 인터류킨의 전형적인 혈청 반감기를 갖는다.

[0077] 혈청 반감기 연장된 버전에 비교하여, 정맥내로 투여된 IL-2의 혈청 반감기는 주로 평균 크기의 성인에서 ~15L인, 전체 신체 세포외 공간으로의 분포에 기인하여 단지 ~10분이다. 이어서, IL-2는 ~2.5시간의 반감기로 신장에 의해 대사된다. (Smith, K. "Interleukin 2 immunotherapy." *Therapeutic Immunology* 240 (2001)). 다른 측정에 의해, IL-2는 정맥내 투여의 경우 85분의 매우 짧은 혈장 반감기 및 3.3시간의 피하 투여를 갖는다 (Kirchner, G. I., 등, 1998, Br J Clin Pharmacol. 46:5-10). 본 발명의 일부 실시형태에서, 반감기 연장 요소는 (예를 들어 염증-특이적 또는 종양-특이적 프로테아제에 의해) 작용의 부위에서 절단되는 링커를 통해 인터류킨에 연결되어 원하는 부위에서 인터류킨의 완전한 활성을 방출하고 또한 비절단된 버전의 반감기 연장으로부터 그것을 분리한다. 이러한 실시형태에서, 완전 활성 및 유리 인터류킨은 매우 다른 약동학 (pK) 특성 - 몇 주가 아니라 몇 시간의 반감기를 가질 것이다. 또한, 활성 사이토카인에 대한 노출은 원하는 사이토카인 활성의 부위 (예를 들어, 염증 부위 또는 종양) 및 활성 사이토카인에 대한 전신 노출로 제한되고, 연관련 독성과 부작용이 감소된다.

[0078] 본 발명에서 구상된 다른 사이토카인은 IL-2와 유사한 약리학 (예를 들어, Blood 2011 117:4787-4795; doi: doi.org/10.1182/blood-2010-10-311456에 의해 보고된 IL-15)을 가지고 따라서, 본 발명의 디자인은 이들 제제를 직접적으로 사용하는 단점을 해결하고, 연장된 반감기를 가질 수 있고/있거나 원하는 활성의 부위 (예를 들어, 염증 부위 또는 종양의 부위)로 표적화될 수 있는 키메라 폴리펩타이드를 제공한다.

[0079] 원한다면, IL-2는, 예를 들어 Treg 또는 Teff를 선택적으로 활성화하도록 상응하는 야생형 IL-2의 것과 다른 친화성으로 일반적으로 IL-2R 복합체 또는 특이적으로 3개의 IL-2R 서브유닛 중 하나에 결합하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 야생형 IL-2와 비교하여 IL-2 수용체의 이량체 베타/감마 형태에 비해 I1-2 수용체의 삼량체 형태에 대해 더 높은 친화성을 갖는 것으로 언급된 IL-2 폴리펩타이드는 서열 번호: 1 (Uniprot 수탁 번호 P60568-1을 갖는 인간 IL-2의 아미노산 21-153을 포함하는 성숙한 IL-2 단백질)과 관련하여 다음의 돌연변이 세트 중 하나를 포함하는 아미노산을 가질 수 있다: (a) K64R, V69A, 및 Q74P; (b) V69A, Q74P, 및 T101A; (c)

V69A, Q74P, 및 I128T; (d) N30D, V69A, Q74P, 및 F103S; (e) K49E, V69A, A73V, 및 K76E; (f) V69A, Q74P, T101A, 및 T133N; (g) N30S, V69A, Q74P, 및 I128A; (h) V69A, Q74P, N88D, 및 S99P; (i) N30S, V69A, Q74P, 및 I128T; (j) K9T, Q11R, K35R, V69A, 및 Q74P; (k) A1T, M46L, K49R, E61D, V69A, 및 H79R; (l) K48E, E68D, N71T, N90H, F103S, 및 I114V; (m) S4P, T10A, Q11R, V69A, Q74P, N88D, 및 T133A; (n) E15K, N30S Y31H, K35R, K48E, V69A, Q74P, 및 I92T; (o) N30S, E68D, V69A, N71A, Q74P, S75P, K76R, 및 N90H; (p) N30S, Y31C, T37A, V69A, A73V, Q74P, H79R, 및 I128T; (q) N26D, N29S, N30S, K54R, E67G, V69A, Q74P, 및 I92T; (r) K8R, Q13R, N26D, N30T, K35R, T37R, V69A, Q74P, 및 I92T; 및 (s) N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D, 및 I89V. 이 접근법은 인터류킨 (예를 들어, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23), 인터페론 (IFN알파, IFN베타 및 IFN감마를 포함한 IFN), 종양 괴사 인자 (예를 들어, TNF알파, 림프독소), 형질전환 성장 인자 (예를 들어, TGF베타1, TGF베타2, TGF베타3) 및 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CS)를 포함한 다른 사이토카인의 뮤테인을 제조하는 데에도 적용될 수 있다. 예를 들어, 동족 수용체에 대해 원하는 결합 친화성을 갖는 뮤테인이 제조될 수 있다.

[0080] 위에서 언급된 바와 같이, 본 명세서에 개시된 임의의 돌연변이 IL-2 폴리펩타이드는 기재된 서열을 포함할 수 있다; 이들은 또한 기재된 서열로 제한될 수 있고 그렇지 않으면 서열 번호: 1과 동일하다. 더욱이, 본 명세서에 개시된 임의의 돌연변이 IL-2 폴리펩타이드는 위치 125에서 시스테인 잔기를 또 다른 잔기 (예를 들어, 세린)로의 치환을 임의로 포함할 수 있고/있거나 선택적으로 서열 번호: 1의 위치 1에서 알라닌 잔기의 결실을 포함할 수 있다.

[0081] IL-2 기반 요법의 치료 지수를 개선하는 또 다른 접근법은 Treg 세포를 최대한으로 활성화하기 위해 분자의 약동학을 최적화하는 것이다. IL-2 작용의 초기 연구는 *시험관내*에서 인간 T 세포 증식의 IL-2 자극이 유효 농도의 IL-2에 최소 5-6시간 노출을 필요로 한다는 것을 입증하였다 (Cantrell, D.A., 등, 1984, Science, 224: 1312-1316). 인간 환자에게 투여했을 때, IL-2는 정맥내 투여의 경우 85분, 피하 투여 3.3시간의 매우 짧은 혈장 반감기를 가진다 (Kirchner, G. I., 등, 1998, Br J Clin Pharmacol. 46:5-10). 그것의 짧은 반감기 때문에, 필요한 기간 동안 T 세포 증식을 자극하는 데 필요한 수준 이상으로 순환하는 IL-2를 유지하는 것은 Treg 세포에 대한 EC50보다 훨씬 높은 피크 IL-2 수준을 초래하거나 빈번한 투여를 필요로 할 높은 용량을 필요로 한다. 이들 높은 IL-2 피크 수준은 IL2Rβγ 수용체를 활성화할 수 있고 다른 의도하지 않은 또는 역효과, 예를 들어 위에서 언급된 바와 같은 VLS를 가질 수 있다. IL-2 유사체 또는, IL-2보다 더 긴 순환 반감기를 갖는, FcRn 수용체에 결합할 수 있는 도메인에 부착된 IL-2를 갖는 다기능 단백질은 IL-2보다 낮은 용량에서, 그리고 더 낮은 피크 수준으로 특정한 기간 동안 표적 약물 농도를 달성할 수 있다. 따라서 이러한 IL-2 유사체는 Treg 세포를 효과적으로 자극하기 위해 IL-2보다 낮은 용량 또는 덜 빈번한 투여를 필요로 할 것이다. IL-2 약물의 덜 빈번한 피하 투여는 또한 환자에 대해 더 내성일 수 있을 것이다. 이들 특성을 가진 치료제는 임상적으로 개선된 약리학적 효능, 감소된 독성 및 치료에 대한 개선된 환자 순응도로 전환될 것이다. 대안적으로, IL-2 또는 IL-2의 뮤테인 (이하에서, "IL-2*")은 의도된 작용 부위 (예를 들어, 염증 또는 종양의 부위)에 선택적으로 표적화될 수 있다. 이 표적화는 절단되어진 IL-2 (또는 뮤테인)의 차단제를 포함하는 투여된 작용제에 도메인의 부가를 포함하는 여러 전략 중 하나 또는 표적화 도메인 또는 두 가지의 조합에 의해 달성될 수 있다.

[0082] 일부 실시형태에서, IL-2* 부분 작용제는 원하는 표적에 따라 더 높거나 더 낮은 친화성으로 결합하도록 맞춤화될 수 있으며; 예를 들어, IL-2*는 다른 수용체가 아닌 수용체 서브유닛 중 하나에 향상된 친화성으로 결합하도록 조작될 수 있다. 전체 작용제 또는 완전한 길항제와 달리 이들 유형의 부분 작용제는 원하지 않는 속성에 대한 임계치를 충족하지 않으면서 원하는 기능적 속성을 유도하는 크기로 신호 속성을 조정하는 기능을 제공한다. 부분 작용제의 차등 활성을 감안할 때, IL-2 변이체의 레퍼토리는 거의 전체 내지 부분 작용으로부터 완전한 길항 작용에 이르는 훨씬 더 미세한 수준의 독특한 신호전달 활성을 나타내도록 조작될 수 있다.

[0083] 일부 실시형태에서, IL-2*는 IL-2Rα에 대해 변경된 친화성을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-2*는 야생형 IL-2보다 IL-2Rα에 대해 더 높은 친화성을 갖는다. 다른 실시형태에서, IL-2*는 IL-2Rβ에 대해 변경된 친화성을 갖는다. 일 실시형태에서, IL-2*는 IL-2Rβ, 예를 들어 IL-2Rβ의 N-말단에 대한 향상된 결합 친화성을 가지며, 이는 IL-2Rα에 대한 기능적 요구사항을 제거한다. 또 다른 실시형태에서, IL-2Rβ에 대한 증가된 결합 친화성을 갖지만 IL-2Rγ에 대한 감소된 결합을 나타내고, 이에 의해 IL-2Rβγ 이종이량체화 및 신호전달에 결함이 있는 IL-2*가 생성된다.

[0084] 하기에 더 상세히 설명되는 차단 모이어티는 또한 하나 이상의 수용체에 대한 결합 또는 그의 활성화에 유리하도록 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 차단 모이어티는 IL-2Rβγ 결합 또는 활성화가 차단되지만 IL-2Rα 결합 또는 활성화는 변경되지 않도록 추가된다. 다른 실시형태에서, 차단 모이어티는 IL-2Rα 결합 또는 활성화가 감소되도록 추가된다. 또 다른 실시형태에서, 차단 모이어티는 3개의 수용체 모두에 대한 결합 및/또는 그의 활성화가 억제되도록 추가된다. 이 차단은 특정 환경에서 차단 모이어티의 제거에 의해, 예를 들어 하나 이상의 차단 모이어티를 사이토카인에 연결하는 링커의 단백질분해 절단에 의해 경감할 수 있다.

[0085] 다른 사이토카인을 개선하기 위해, 특히 면역자극제로 사용을 위해, 예를 들어 암을 치료하기 위해 유사한 접근법이 적용될 수 있다. 예를 들어, 이 양태에서, 사이토카인 (예를 들어, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 IL-23, IFN알파, IFN베타 및 IFN감마, TNF알파, 림프독소, TGF베타1, TGF베타2, TGF베타3 GM-CSF, CXCL10, CCL19, CCL20 및 CCL21의 약동학 및/또는 약력학은 종양에서와 같은 원하는 활성 부위에서, 그러나 바람직하게는 전신적으로가 아닌 부위에서 이펙터 세포 (예를 들어, 효과 T 세포, NK 세포) 및/또는 세포독성 면역 반응 증진 세포 (예를 들어, 수지상 세포 성숙을 유도함)를 최대로 활성화하도록 재단될 수 있다.

[0086] 따라서, 적어도 하나의 사이토카인 폴리펩타이드, 예컨대 인터류킨 (예를 들어, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23), 인터페론 (IFN알파, IFN베타 및 IFN감마를 포함한 IFN), 종양 괴사 인자 (예를 들어, TNF알파, 림프독소), 형질전환 성장 인자 (예를 들어, TGF베타1, TGF베타2, TGF베타3), 케모카인 (예를 들어, CXCL10, CCL19, CCL20, CCL21) 및 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CS) 또는 전술한 것의 기능적 단편 또는 뮤테인을 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 제공된다. 폴리펩타이드는 또한 전형적으로 적어도 하나의 링커 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 아미노산 서열은 특정 실시형태에서 내인성 프로테아제에 의해 절단될 수 있다. 일 실시형태에서, 링커는 HSSKLQ (서열 번호: 25), GPLGVRG (서열 번호: 197), IPVSLRSG (서열 번호: 198), VPLSLYSG (서열 번호 199), 또는 SGESPAYYTA (서열 번호 200)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 키메라 폴리펩타이드는 차단 모이어티, 예를 들어, 인터류킨 폴리펩타이드의 활성을 차단할 수 있는 입체 차단 폴리펩타이드 모이어티를 추가로 함유한다. 예를 들어, 차단 모이어티는 인간 혈청 알부민 (HSA) 결합 도메인 또는 선택적으로 분지형 또는 다중-아암의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함할 수 있다. 대안적으로, 약학적 조성물은 제1 사이토카인 폴리펩타이드 또는 이의 단편, 및 차단 모이어티, 예를 들어, 입체 차단 폴리펩타이드 모이어티를 포함하며, 여기서 상기 차단 모이어티는 사이토카인 수용체에 대한 사이토카인 폴리펩타이드의 활성을 차단하고, 특정 실시형태에서 상기 차단 모이어티는 프로테아제 절단 가능한 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이토카인 활성의 차단 및 감소는 인터류킨 도메인의 N 또는 C 말단에 매우 짧은 링커를 갖는 추가 도메인을 부착함에 의해 간단히 달성된다. 이러한 실시형태에서, 차단제는 차단제를 인터류킨에 묶는 차단 모이어티 또는 짧은 링커의 프로테아제 소화에 의해 완화될 것으로 예상된다. 도메인이 잘리거나 해제되면, 그것은 더 이상 사이토카인 활성의 차단을 달성할 수 없다.

[0087] 약학적 조성물, 예를 들어, 키메라 폴리펩타이드는 동일한 사이토카인 폴리펩타이드 또는 상이한 사이토카인 폴리펩타이드일 수 있는 둘 이상의 사이토카인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 둘 이상의 서로 다른 유형의 사이토카인은 상호보완적인 기능을 갖는다. 일부 예에서, 제1 사이토카인은 IL-2이고 제2 사이토카인은 IL-12이다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 서로 다른 유형의 사이토카인 폴리펩타이드 각각은 다른 사이토카인 폴리펩타이드의 활성을 조절하는 활성을 갖는다. 2개의 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 키메라 폴리펩타이드의 일부 예에서, 제1 사이토카인 폴리펩타이드는 T-세포 활성화이고, 제2 사이토카인 폴리펩타이드는 비-T-세포-활성화이다. 2개의 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 키메라 폴리펩타이드의 일부 예에서, 제1 사이토카인은 화학유인제, 예를 들어 CXCL10이고 제2 사이토카인은 면역 세포 활성화제이다.

[0088] 바람직하게는, 본 명세서에 개시된 융합 단백질에 포함된 사이토카인 폴리펩타이드 (기능성 단편을 포함함)는 수용체 결합 친화성 및 특이성 또는 혈청 반감기를 포함하여 자연 발생 사이토카인의 속성을 변경하도록 돌연변이되거나 조작되지 않는다. 그러나, 예를 들어, 클로닝을 촉진하고 원하는 발현 수준을 달성하기 위해 자연 발생 (야생형을 포함함) 사이토카인으로부터의 아미노산 서열에서의 변화가 허용될 수 있다.

[0089] 차단 모이어티

[0090] 차단 모이어티는 그 수용체에 결합 및/또는 활성화하는 사이토카인의 능력을 억제하는 임의의 모이어티일 수 있다. 차단 모이어티는 사이토카인에 대한 입체적으로 차단 및/또는 비공유적으로 결합함에 의해 그 수용체에 결합 및/또는 활성화하는 사이토카인의 능력을 억제할 수 있다. 적합한 차단 모이어티의 예는 사이토카인의 동족 수용체의 전장 또는 사이토카인-결합 단편 또는 뮤테인을 포함한다. 사이토카인에 결합하는 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인

(VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타-유형 나노바디의 가변 도메인 (VHH), dAb 등을 포함하는 항체 및 이의 단편이 또한 사용될 수 있다. 사이토카인에 결합하는 다른 적합한 항원-결합 도메인이 또한 사용될 수 있으며, 항체 결합 및/또는 구조를 모방하는 비-면역글로불린 단백질, 예컨대, 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPin, 파이노머, 쿠니츠 (kunitz) 도메인 펩타이드, 모노바디 및 SpA, GroEL, 피브로넥틴, 리포칼린 및 CTLA4 스캐폴드와 같은 다른 조작된 스캐폴드에 기반한 결합 도메인을 포함한다. 적합한 차단 폴리펩타이드의 추가 예는 그 동족 수용체에 대한 사이토카인의 결합을 입체적으로 억제하거나 차단하는 폴리펩타이드를 포함한다. 유리하게는, 이러한 모이어티는 또한 반감기 연장 요소로서 기능할 수 있다. 예를 들어, PEG와 같은 수용성 중합체에 접합에 의해 변형된 펩타이드는 사이토카인의 그 수용체에 대한 결합을 입체적으로 억제하거나 방지할 수 있다. 긴 혈청 반감기를 갖는 폴리펩타이드 또는 이의 단편, 예컨대 혈청 알부민 (인간 혈청 알부민), 면역글로불린 Fc, 트랜스페린 등뿐만 아니라 이러한 폴리펩타이드의 단편 및 뮤테인이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, HSA, 면역글로불린 또는 트랜스페린과 같은 긴 혈청 반감기를 갖는 단백질 또는 FcRn 또는 트랜스페린 수용체와 같은 원형질막으로 재순환되는 수용체에 결합하는 항체 및 항원-결합 도메인은 또한 특히 이의 항원에 결합할 때 사이토카인을 억제할 수 있다. 이러한 항원-결합 폴리펩타이드의 예는 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타-유형 나노바디의 가변 도메인 (VHH), dAb 등을 포함한다. 사이토카인에 결합하는 다른 적합한 항원-결합 도메인이 또한 사용될 수 있으며, 항체 결합 및/또는 구조를 모방하는 비-면역글로불린 단백질, 예컨대, 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPin, 파이노머, 쿠니츠 도메인 펩타이드, 모노바디 및 SpA, GroEL, 피브로넥틴, 리포칼린 및 CTLA4 스캐폴드와 같은 다른 조작된 스캐폴드에 기반한 결합 도메인을 포함한다.

[0091] 예시적인 예에서, IL-2가 키메라 폴리펩타이드에서 사이토카인인 경우, 차단 모이어티는 IL-2 수용체의 알파 사슬 (IL-2Rα) 또는 IL-2 수용체의 베타 (IL-2Rβ) 또는 감마 사슬 (IL-2Rγ), 항-IL-2 단일-도메인 항체 (dAb) 또는 scFv, Fab, 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항-HAS dAb 또는 scFv 등의 전체 길이 또는 단편 또는 뮤테인일 수 있다.

[0092] **본 발명의 추가 양태**

[0093] 1. 결합 모이어티에 작동 가능하게 연결된 사이토카인 모이어티를 포함하는 융합 단백질로서, 상기 결합 모이어티는 비-CDR 루프 및 절단 가능한 링커를 포함하며, 여기서 상기 결합 모이어티는 그 수용체에 대해 사이토카인을 결합하는 것 및/또는 사이토카인에 의한 수용체의 활성화를 차폐할 수 있는, 융합 단백질.

[0094] 2. 양태 1에 있어서, 상기 결합 모이어티가 천연 펩타이드, 합성 펩타이드, 조작된 스캐폴드 또는 조작된 벌크 혈청 단백질인, 융합 단백질.

[0095] 3. 양태 1 또는 2에 있어서, 상기 조작된 스캐폴드가 sdAb, scFv, Fab, VHH, 피브로넥틴 III 형 도메인, 면역글로불린-유사 스캐폴드, DARPin, 시스틴 매듭 펩타이드, 리포칼린, 3-나선 번들 스캐폴드, 단백질 G-관련된 알부민-결합 모듈, 또는 DNA 또는 RNA 앱타머 스캐폴드를 포함하는, 융합 단백질.

[0096] 4. 양태 1-2 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 벌크 혈청 단백질에 결합할 수 있는, 융합 단백질.

[0097] 5. 양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 비-CDR 루프가 가변 도메인, 불변 도메인, C1-세트 도메인, C2-세트 도메인, I-도메인, 또는 이의 임의의 조합으로부터 유래된, 융합 단백질.

[0098] 6. 양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 상보성 결정 영역 (CDR)을 추가로 포함하는, 융합 단백질.

[0099] 7. 양태 5에 있어서, 상기 결합 모이어티가 벌크 혈청 단백질에 결합할 수 있는, 융합 단백질.

[0100] 8. 양태 6에 있어서, 상기 벌크 혈청 단백질이 반감기 연장 단백질인, 융합 단백질.

[0101] 9. 양태 6 또는 7에 있어서, 상기 벌크 혈청 단백질이 알부민, 트랜스페린, 인자 XIII 또는 피브리노겐인, 융합 단백질.

[0102] 10. 양태 5-8 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR 루프가 벌크 혈청 단백질 또는 면역글로불린 경쇄, 또는 이의 임의의 조합에 특이적인 결합 부위를 제공하는, 융합 단백질.

[0103] 11. 양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 상기 절단 가능한 링커가 절단 부위를 포함하는, 융합 단백질.

[0104] 12. 양태 10에 있어서, 상기 절단 부위가 프로테아제에 의해 인식되는, 융합 단백질.

[0105] 13. 양태 11에 있어서, 상기 결합 모이어티가 사이토카인에 결합되는, 융합 단백질.

[0106] 14. 양태 11 또는 11에 있어서, 상기 결합 모이어티가 사이토카인에 공유적으로 연결되는, 융합 단백질.

[0107] 15. 양태 11, 11 또는 14에 있어서, 상기 결합 모이어티는 결합 모이어티와 사이토카인 사이의 특이적 분자간 상호작용을 통해 그 표적에 대한 사이토카인의 결합을 차폐할 수 있는, 융합 단백질.

[0108] 16. 양태 11-14 중 어느 하나에 있어서, 상기 비-CDR 루프가 사이토카인에 대한 모이어티의 결합에 특이적인 결합 부위를 제공하는, 융합 단백질.

[0109] 17. 양태 11-15 중 어느 하나에 있어서, 상기 절단 가능한 링커의 절단시, 결합 모이어티가 사이토카인으로부터 분리되고 사이토카인이 그의 표적에 결합하는, 융합 단백질.

[0110] 18. 양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, 상기 사이토카인이 사이토카인 수용체에 결합하는, 융합 단백질.

[0111] 19. 양태 17에 있어서, 상기 사이토카인 수용체가 I 형 사이토카인 수용체, I 형 IL 수용체, II 형 IL 수용체, 케모카인 수용체 또는 종양 괴사 수용체 수퍼패밀리 수용체를 포함하는, 융합 단백질.

[0112] 20. 양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 상기 절단 가능한 링커가 절단 부위를 포함하는, 융합 단백질.

[0113] 21. 양태 20에 있어서, 상기 절단 부위가 프로테아제에 의해 인식되는, 융합 단백질.

[0114] 22. 양태 21에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테이나아제, 젤라티나아제 또는 아스파라긴 펩타이드 리아제에 의해 인식되는, 융합 단백질.

[0115] 23. 양태 21에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 K, 카텝신 L, 칼리크레인, hK1, hK10, hK15, 플라스 민, 콜라게나제, IV 형 콜라게나제, 스트로멜리신, 인자 Xa, 키모트립신-유사 프로테아제, 트립신-유사 프로테아제, 엘라스타제-유사 프로테아제, 서브틸리신-유사 프로테아제, 액티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, 카스파제-3, Mir1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타아제, 레구마인, 플라스멥신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다아제, 메탈로엔도펩티다아제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, ADAM10, ADAM17, ADAM12, 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA), 엔테로키나제, 전립선-특이적 표적 (PSA, hK3), 인터류킨-1β 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP-α), 디펩티딜 펩티다제, 또는 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV/CD26), II 형 트랜스멤브레인 세린 프로테아제 (TTSP), 호중구 엘라스타제, 카텝신 G, 프로테이나제 3, 호중구 세린 프로테아제 4, 비만 세포 키마제, 비만 세포 트립타제, 디펩티딜 펩티다아제 및 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPPIV/CD26)에 의해 인식되는, 융합 단백질.

[0116] 24. 비-CDR 루프, 사이토카인 및 절단 가능한 링커 (L)를 포함하는 결합 모이어티 (M)를 포함하는 조건부로 활성인 결합 단백질로서, 여기서 상기 비-CDR 루프는 사이토카인에 결합할 수 있고, 상기 결합 모이어티는 사이토카인의 그 수용체에 대한 결합을 억제하고/하거나 사이토카인에 의한 수용체의 활성화를 억제할 수 있는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0117] 25. 양태 24에 있어서, 상기 결합 모이어티는 반감기 연장 단백질에 결합할 수 있는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0118] 26. 양태 24 또는 25에 있어서, 상기 결합 모이어티가 천연 펩타이드, 합성 펩타이드, 조작된 스캐폴드 또는 조작된 혈청 벌크 단백질인, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0119] 27. 양태 26에 있어서, 상기 조작된 스캐폴드가 sdAb, scFv, Fab, VHH, 피브로넥틴 III 형 도메인, 면역글로불린-유사 스캐폴드, DARPin, 시스틴 매듭 펩타이드, 리포칼린, 3-나선 번들 스캐폴드, 단백질 G-관련된 알부민-결합 모듈 또는 DNA 또는 RNA 앱타머 스캐폴드를 포함하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0120] 28. 양태 24-27 중 어느 하나에 있어서, 상기 비-CDR-루프는 가변 도메인, 불변 도메인, C1-세트 도메인, C2-세트 도메인, I-도메인, 또는 이의 임의의 조합으로부터의 것인, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0121] 29. 양태 24-28 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 상보성 결정 영역 (CDR)을 추가로 포함하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0122] 30. 양태 24-29 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 벌크 혈청 단백질에 특이적인 결합 부위를 포함

하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0123] 31. 양태 30에 있어서, 상기 벌크 혈청 단백질이 알부민, 트랜스페린, 인자 XIII 또는 피브리노겐인, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0124] 32. 양태 29-31 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR이 벌크 혈청 단백질 또는 면역글로불린 경쇄, 또는 이의 임의의 조합에 특이적인 결합 부위를 제공하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0125] 33. 양태 29-32 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 결합 모이어티와 사이토카인 사이의 특이적 분자간 상호작용을 통해 사이토카인의 그 표적에 대한 결합을 차폐할 수 있는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0126] 34. 양태 29-33 중 어느 하나에 있어서, 상기 비-CDR 루프가 사이토카인에 대한 결합 모이어티의 결합에 특이적인 결합 부위를 제공하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0127] 35. 양태 24-34 중 어느 하나에 있어서, 상기 사이토카인이 사이토카인 수용체에 결합하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0128] 36. 양태 35에 있어서, 상기 사이토카인 수용체가 I 형 사이토카인 수용체, I 형 IL 수용체, II 형 IL 수용체, 케모카인 수용체 또는 종양 괴사 수용체 수퍼패밀리 수용체를 포함하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0129] 37. 양태 24-36에 있어서, 상기 절단 가능한 링커가 절단 부위를 포함하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0130] 38. 양태 37에 있어서, 상기 절단 부위가 프로테아제에 의해 인식되는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0131] 39. 양태 38에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테이나아제, 젤라티나아제, 또는 아스파라긴 펩타이드 리아제에 의해 인식되는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0132] 40. 양태 38에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 K, 카텝신 L, 칼리크레인, hK1, hK10, hK15, 플라스 민, 콜라게나제, IV 형 콜라게나제, 스트로멜리신, 인자 Xa, 키모트립신-유사 프로테아제, 트립신-유사 프로테아제, 엘라스타제-유사 프로테아제, 서브틸리신-유사 프로테아제, 액티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, 카스파제-3, Mir1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타아제, 레구마인, 플라스멥신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다아제, 메탈로엔도펩티다아제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, ADAM10, ADAM17, ADAM12, 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA), 엔테로키나제, 전립선-특이적 표적 (PSA, hK3), 인터류킨-1β 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP-α), 디펩티딜 펩티다제, 또는 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV/CD26), II 형 트랜스멤브레인 세린 프로테아제 (TTSP), 호중구 엘라스타제, 카텝신 G, 프로테이나제 3, 호중구 세린 프로테아제 4, 비만 세포 키마제, 비만 세포 트립타제, 디펩티딜 펩티다아제 및 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPPIV/CD26)에 의해 인식되는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0133] 41. 양태 24에 있어서, 상기 결합 모이어티에 결합된 반감기 연장 도메인을 추가로 포함하고, 여기서 상기 반감기 연장 도메인은 결합 단백질에 안전 스위치를 제공하고, 링커의 절단시 결합 단백질은 사이토카인으로부터 결합 부분 및 반감기 연장 도메인의 분리에 의해 활성화되고, 이에 의해 결합 단백질은 안전 스위치로부터 분리되는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0134] 42. 양태 41에 있어서, 상기 링커의 절단이 종양 미세환경에 있는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0135] 43. 결합 모이어티 내의 비-CDR 루프를 통해 사이토카인에 결합하는 결합 모이어티를 포함하는 조건부로 활성인 결합 단백질로서, 상기 결합 모이어티는 반감기 연장 도메인에 추가로 연결되고 절단 가능한 링커를 포함하며, 여기서 상기 결합 단백질은 링커의 절단에 의해 그 활성화 이전에 연장된 반감기를 가지고, 활성화시 결합 모이어티 및 반감기 연장 도메인은 사이토카인으로부터 분리되고, 여기서 그 활성화된 상태에서 결합 단백질은 연장된 반감기를 갖지 않는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0136] 44. 양태 43에 있어서, 상기 링커의 절단이 종양 미세환경에 있는, 조건부로 활성인 결합 단백질.

[0137] 생체내 반감기 연장 요소

[0138] 바람직하게는, 키메라 폴리펩타이드는 생체내 반감기 연장 요소를 포함한다. 자연적으로 짧은 반감기를 가진 치료 분자의 생체내 반감기를 증가시키면 효과를 희생하지 않고 더 수용 가능하고 관리 가능한 복용 요법이 가능하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "반감기 연장 요소"는 생체내 반감기를 증가시키고, 예를 들어 (예를 들

어, 신장 여과 컷오프 이상이 되도록) 그 크기, 형상, 유체역학적 반경, 전하, 또는 흡수, 생체분포, 신진대사 및 제거의 매개변수를 변경함에 의해 pK를 개선하는 키메라 폴리펩타이드의 일부이다. 폴리펩타이드의 pK를 개선하는 예시적인 방법은 내피 세포 상의 FcRn 수용체 및 트랜스페린 수용체와 같은 리소좀에서 분해되기 보다는 세포의 원형질막으로 재순환되는 수용체에 결합하는 폴리펩타이드 사슬에서 요소의 발현에 의하는 것이다. 세 유형의 단백질, 예를 들어 인간 IgG, HSA (또는 단편) 및 트랜스페린은 단지 그 크기만으로 예측되는 것보다 인간 혈청에서 훨씬 더 오래 지속하며, 이는 리소좀에서 분해되기보다 재활용되는 수용체에 결합하는 이의 능력의 기능이다. FcRn 결합을 유지하는 이들 단백질 또는 이들의 단편은 일상적으로 다른 폴리펩타이드에 연결되어 이의 혈청 반감기를 연장한다. 일 실시형태에서, 반감기 연장 요소는 인간 혈청 알부민 (HSA) 결합 도메인이다. HSA (서열 번호: 2)는 또한 약학적 조성물에 직접 결합되거나 짧은 링커를 통해 결합될 수 있다. HSA의 단편이 또한 사용될 수 있다. HSA 및 이의 단편은 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소 둘 모두로 기능할 수 있다. 인간 IgG 및 Fc 단편이 또한 유사한 기능을 수행할 수 있다.

[0139] 혈청 반감기 연장 요소는 또한 혈청 알부민, 트랜스페린 등과 같이 긴 혈청 반감기를 갖는 단백질에 결합하는 항원-결합 폴리펩타이드일 수 있다. 이러한 폴리펩타이드의 예는 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타-유형 나노바디의 가변 도메인 (VHH), dAb 등을 포함하는 항체 및 이의 단편을 포함한다. 다른 적합한 항원-결합 도메인은 항체 결합 및/또는 구조를 모방하는 비-면역글로불린 단백질, 예컨대, 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPin, 파이노머, 쿠니츠 도메인 펩타이드, 모노바디 및 SpA, GroEL, 피브로넥틴, 리포칼린 및 CTLA4 스캐폴드와 같은 다른 조작된 스캐폴드에 기반한 결합 도메인을 포함한다. 항원-결합 폴리펩타이드의 추가 예는 원하는 수용체에 대한 리간드, 수용체의 리간드-결합 부분, 렉틴 및 하나 이상의 표적 항원에 결합하거나 연계하는 펩타이드를 포함한다.

[0140] 일부 바람직한 혈청-반감기 연장 요소는 상보성 결정 영역 (CDR) 및 임의로 비-CDR 루프를 포함하는 폴리펩타이드이다. 유리하게는, 이러한 혈청 반감기 연장 요소는 사이토카인의 혈청 반감기를 연장할 수 있고, 또한 사이토카인의 억제제로서 (예를 들어, 입체 차단, 비-공유 상호작용 또는 이의 조합을 통해) 및/또는 표적화 도메인으로서 기능할 수 있다. 일부 예에서, 혈청 반감기 연장 요소는 항체 구조 및/또는 결합 활성을 모방하는 면역글로불린 분자 (Ig 분자) 또는 조작된 단백질 스캐폴드로부터 유래된 도메인이다. Ig는 임의의 클래스 또는 서브클래스 (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM 등)일 수 있다. Ig 분자의 폴리펩타이드 사슬은 루프에 의해 연결된 일련의 평행 베타 가닥으로 접힌다. 가변 영역에서, 루프 중 3개는 분자의 항원 결합 특이성을 결정하는 "상보성 결정 영역"(CDR)을 구성한다. IgG 분자는 디설파이드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L) 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본 명세서에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 CH1, CH2 및 CH3인, 세 도메인으로 구성된다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본 명세서에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인 CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은, 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는, 더 보존된 영역이 산재되어 있는, 서열이 초가변성이고/이거나 항원 인식에 관여하고/하거나 통상적으로 구조적으로 정의된 루프를 형성하는, 상보성 결정 영역 (CDR)이라고 하는 초가변성의 영역으로 더 세분될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복시-말단까지 다음의 순서로 배열된 3개의 CDR과 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3, CDR3, FR4. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, FR1, FR2, FR3 및 FR4의 아미노산 서열의 적어도 일부 또는 전부는 본 명세서에 기재된 결합 모이어티의 "비-CDR 루프"의 일부이다. **도 5**에 도시된 바와 같이, 면역글로불린 분자의 가변 도메인에는 2개의 시트로 배열된 여러 베타 가닥이 있다. 경쇄 및 중쇄 면역글로불린 사슬의 가변 도메인은 3개의 초가변성 루프 또는 상보성 결정 영역 (CDR)을 함유한다. V 도메인의 3개 CDR (CDR1, CDR2, CDR3)은 베타 배럴의 한쪽 말단에 클러스터된다. CDR은 면역글로불린 접힘의 베타 가닥 B-C, C'-C" 및 F-G를 연결하는 루프이고, 반면 면역글로불린 접힘의 베타 가닥 AB, CC', C"-D 및 E-F를 연결하는 하단 루프 및 면역글로불린 접힘의 D-E 가닥을 연결하는 상부 루프는 비-CDR 루프이다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, CH1, CH2 또는 CH3인, 불변 도메인의 적어도 일부 아미노산 잔기는 본 명세서에 기재된 결합 모이어티의 "비-CDR 루프"의 일부이다. 비-CDR 루프는 일부 실시형태에서 Ig 또는 Ig-유사 분자의 C1-세트 도메인의 AB, CD, EF 및 DE 루프; Ig 또는 Ig-유사 분자의 C2-세트 도메인의 AB, CC', EF, FG, BC 및 EC' 루프; Ig 또는 Ig-유사 분자의 I(중간)-세트 도메인의 DE, BD, GF, A(A1A2)B 및 EF 루프 중 하나 이상을 포함한다.

[0141] 가변 도메인 내에서, CDR은 항원 인식 및 결합을 담당하는 것으로 여겨지고 반면 FR 잔기는 CDR에 대한 스캐폴드로 간주된다. 그러나, 특정 경우에 일부 FR 잔기는 항원 인식 및 결합에 중요한 역할을 한다. Ag 결합에 영향을 미치는 프레임워크 영역 잔기는 두 범주로 나뉜다. 첫 번째는 항원과 접촉하는 FR 잔기이고, 따라서 결합-부위의 일부이고 이들 잔기 중 일부는 서열상 CDR에 가깝다. 다른 잔기는 서열상 CDR에서 멀리 떨어져 있는 것이

지만, 분자의 3-차원 구조에서 근접한 것, 예를 들어 중쇄에서의 루프이다. 혈청 반감기 연장 도메인 (예를 들어, CDR을 포함하는 도메인)은 적어도 하나의 비-CDR 루프를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 비-CDR 루프는 사이토카인, 벌크 혈청 단백질 또는 다른 표적 항원에 결합하기 위한 결합 부위를 제공한다.

[0142] CDR을 함유하는 것에 추가하여 또는 대안적으로, 혈청 반감기 연장 요소는 비-CDR 루프를 포함한다. 일부 실시형태에서, 비-CDR 루프는 원하는 표적 항원, 예컨대 벌크 혈청 단백질 예컨대 알부민, 또는 사이토카인 모이어티 또는 다른 표적 항원에 특이적인 항원 결합 부위를 생성하도록 변형된다. 비-CDR 루프를 변형시키기 위해 다양한 기술, 예를 들어 부위-지정 돌연변이 유발, 무작위 돌연변이 유발, 비-CDR 루프 아미노산 서열에 대해 외래인 적어도 하나의 아미노산의 삽입, 아미노산 치환을 위해 사용될 수 있다는 것이 고려된다. 항원 펩타이드는 일부 예에서 비-CDR 루프에 삽입된다. 일부 예에서, 항원성 펩타이드는 비-CDR 루프를 대체한다. 항원 결합 부위를 생성하기 위한 변형은 경우에 따라 단지 하나의 비-CDR 루프에만 있다. 다른 경우에, 하나 초과의 비-CDR 루프가 변형된다. 예를 들어, 변형은 **도 5**에 도시된 비-CDR 루프 중 임의의 하나, 즉 AB, CC', C"D, EF 및 D-E에 있다. 어떤 경우에는 변형이 DE 루프에 있다. 다른 경우에 변형은 AB, CC', C"-D, E-F 루프의 4개 모두에 있다.

[0143] 일부 예에서, 혈청 반감기 연장 요소는 이중 결합 특이성을 가지고 벌크 혈청 단백질, 예컨대 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 CDR 및 사이토카인 도메인에 특이적으로 결합하고 차단하는 비-CDR 루프를 함유한다. 다른 예에서, 혈청 반감기 연장 요소는 표적 항원, 예컨대 사이토카인 도메인 또는 다른 표적 항원에 특이적으로 결합하는 CDR, 및 벌크 혈청 단백질, 예컨대 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 비-CDR 루프를 함유한다. 바람직하게는, 혈청 반감기 연장 요소는 사이토카인 도메인이 동족 사이토카인 수용체에, 예를 들어 입체 흡장을 통해, 특정 분자간 상호작용을 통해, 또는 둘의 조합을 통해 결합하는 것을 억제한다.

[0144] 일부 실시형태에서, 혈청 반감기 연장 요소는 사이토카인에 직접 비공유적으로 결합하고 그의 활성을 억제한다.

[0145] 특정 예에서, 결합 모이어티는 AB, CC', C" D 및 E-F 루프 중 하나 이상을 통해 사이토카인에 결합하고 BC, C'C" 및 FG 루프 중 하나 이상을 통해 알부민과 같은 벌크 혈청 단백질에 결합한다. 특정 예에서, 결합 모이어티는 AB, CC', C" D 또는 EF 루프를 통해 알부민과 같은 벌크 혈청 단백질에 결합하고 그 BC, C'C" 또는 FG 루프를 통해 사이토카인에 결합한다. 특정 예에서, 결합 모이어티는 그 AB, CC', C" D 및 EF 루프를 통해 알부민과 같은 벌크 혈청 단백질에 결합하고 그 BC, C'C" 및 FG 루프를 통해 사이토카인에 결합된다. 특정 예에서, 결합 모이어티는 AB, CC', C" D 및 E-F 루프 중 하나 이상을 통해 알부민과 같은 벌크 혈청 단백질에 결합하고 BC, C'C" 및 FG 루프 중 하나 이상을 통해 사이토카인에 결합한다.

[0146] 결합 모이어티는 임의의 종류의 폴리펩타이드이다. 예를 들어, 특정 경우에 결합 모이어티는 천연 펩타이드, 합성 펩타이드 또는 피브로넥틴 스캐폴드 또는 조작된 벌크 혈청 단백질이다. 벌크 혈청 단백질은, 예를 들어 알부민, 피브리노겐 또는 글로불린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 결합 모이어티는 조작된 스캐폴드이다. 조작된 스캐폴드는 예를 들어 sdAb, scFv, Fab, VHH, 피브로넥틴 III 형 도메인, 면역글로불린-유사 스캐폴드 (Halaby 등, 1999. Prot Eng 12(7):563-571에서 제안된 바와 같음), DARPin, 시스틴 매듭 펩타이드, 리포칼린, 3-나선 번들 스캐폴드, 단백질 G-관련된 알부민-결합 모듈, 또는 DNA 또는 RNA 압타머 스캐폴드를 포함한다.

[0147] 일부 경우에, 혈청 반감기 연장 요소는 그것의 비-CDR 루프를 통해 사이토카인 도메인에 결합하고 사이토카인 도메인은 본 명세서에 기재된 바와 같이 표적화 도메인에 추가로 연결된다. 일부 경우에, 혈청 반감기 연장 요소는 벌크 혈청 단백질에 대한 결합 부위를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR은 벌크 혈청 단백질에 대한 결합 부위를 제공한다. 벌크 혈청 단백질은 일부 예에서 글로불린, 알부민, 트랜스페린, IgG1, IgG2, IgG4, IgG3, IgA 단량체, 인자 XIII, 피브리노겐, IgE 또는 오량체 IgM이다. 일부 실시형태에서, CDR은 Igκ 유리 경쇄 또는 Igλ 유리 경쇄와 같은 면역글로불린 경쇄에 대한 결합 부위를 형성한다.

[0148] 하나의 예시적인 조건부로 활성인 단백질이 **도 6**에 도시되어있다. 예시된 예에서, 혈청 알부민 결합 도메인 (예를 들어, dAb)에서 비-CDR 루프는 사이토카인 IL-2에 대한 결합 부위를 형성할 수 있다. 이 예에서, 혈청 알부민에 대한 결합 부위는 혈청 알부민 결합 도메인의 CDR에 의해 형성될 수 있다.

[0149] 혈청 반감기 연장 요소는 단일클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체로부터의 도메인을 포함 하나 이에 제한되지 않는 임의의 유형의 결합 도메인일 수 있다. 일부 실시형태에서, 결합 모이어티는 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타 유래의 나노바디의 가변 도메인 (VHH)이다. 다른 실시형태에서, 결합 모이어티는 비-Ig 결합 도메인, 즉 항체 모방체, 예컨대 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPin, 피노머, 쿠니츠

도메인 펩타이드 및 모노바디이다.

[0150] 다른 실시형태에서, 혈청 반감기 연장 요소는 수용성 중합체 또는 PEG와 같은 수용성 중합체에 접합된 펩타이드일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "PEG", "폴리에틸렌 글리콜" 및 "폴리(에틸렌 글리콜)"은 상호교환가능하며 임의의 비펩타이드성 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포괄한다. 용어 "PEG"는 또한 $-OCH_2CH_2-$ 반복 서브유닛의 대부분, 즉 50% 초과를 함유하는 중합체를 의미한다. 특정 형태와 관련하여, PEG는 아래에서 자세히 기술되는 "분지형", "선형", "분기형", "다작용성" 등과 같은 구조 또는 기하 구조뿐만 아니라 임의의 다양한 분자량을 가질 수 있다. PEG는 특정 구조로 제한되지 않고 선형 (예를 들어, 말단 캡핑된, 예를 들어, 알콕시 PEG 또는 이작용성 PEG), 분지형 또는 다중-아암 (예를 들어, 분기형 PEG 또는 폴리올 코어에 부착된 PEG), 수지상 (또는 별) 아키텍처일 수 있고, 각각 하나 이상의 분해 가능한 연결이 있거나 없다. 더욱이, PEG의 내부 구조는 임의의 수의 상이한 반복 패턴으로 조직화될 수 있고 단일 중합체, 교호 공중합체, 랜덤 공중합체, 블록 공중합체, 교호 삼중합체, 랜덤 삼중합체 및 블록 삼중합체로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. PEG는 임의의 적절한 방법을 통해 폴리펩타이드 및 펩타이드에 접합될 수 있다. 전형적으로 N-하이드록시숙신아미딜 에스테르 PEG와 같은 반응성 PEG 유도체는 아민, 설프하이드릴, 카르복실산 또는 하이드록실 작용기 예컨대 시스테인, 라이신, 아스파라긴, 글루타민, 테오닌, 티로신, 세린, 아스파르트산 및 글루탐산을 함유하는 측쇄가 있는 아미노산을 포함하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 반응한다.

[0151] 표적화 및 보존 도메인

[0152] 특정 적용의 경우, 작제물이 신체의 원하는 위치에 존재하는 시간의 양을 최대화하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 키메라 폴리펩타이드 (융합 단백질)에 하나의 추가 도메인을 포함하여 신체 내에서 그 움직임에 영향을 미침에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 키메라 핵산은 폴리펩타이드를 체내 위치, 예를 들어 종양 세포 또는 염증의 부위로 향하게 하는 도메인을 인코딩할 수 있으며; 이 도메인은 "표적화 도메인"으로 지칭되고/되거나 신체의 한 위치, 예를 들어 종양 세포 또는 염증의 부위에 폴리펩타이드를 보유하는 도메인을 인코딩하며; 이 도메인을 "보존 도메인"이라 지칭한다. 일부 실시형태에서 도메인은 표적화 및 보유 도메인 둘 모두로서 기능할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인 및/또는 보유 도메인은 프로테아제-풍부 환경에 특이적이다. 일부 실시형태에서, 인코딩된 표적화 도메인 및/또는 보유 도메인은 조절 T 세포 (Treg)에 대해 특이적이며, 예를 들어 CCR4 또는 CD39 수용체를 표적화한다. 다른 적합한 표적화 및/또는 보유 도메인은 염증화된 조직에서 과발현되는 동족 리간드를 갖는 것들, 예를 들어 IL-1 수용체 또는 IL-6 수용체를 포함한다. 다른 실시형태에서, 적합한 표적화 및/또는 보유 도메인은 종양 조직에서 과발현되는 동족 리간드를 갖는 것들, 예를 들어 Epcam, CEA 또는 메조텔린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 (예를 들어, 염증 또는 암 특이적 프로테아제에 의해) 작용 부위에서 절단되는 링커를 통해 인터류킨에 연결되어 원하는 부위에서 인터류킨 전체 활성을 방출한다. 일부 실시형태에서, 표적화 및/또는 보유 도메인은 (예를 들어, 염증 또는 암 특이적 프로테아제에 의해) 작용 부위에서 절단되지 않는 링커를 통해 인터류킨에 연결되어, 사이토카인이 원하는 부위에 남아있게 한다.

[0153] 선택된 항원은 일부 경우에 병든 세포 또는 조직, 예를 들어 종양 또는 암 세포의 표면 상에서 발현된다. 종양 표적화 및 유지에 유용한 항원은 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FOLR1 및 CEA를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 본 명세서에 개시된 약학적 조성물은 또한 병든 세포 또는 조직에서 발현되는 것으로 알려진 2개의 상이한 표적 항원에 결합하는 2개의 표적화 및/또는 보유 도메인을 포함하는 단백질을 포함한다. 항원 결합 도메인의 예시적인 쌍은 EGFR/CEA, EpCAM/CEA 및 HER-2/HER-3을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0154] 적합한 표적화 및/또는 보유 도메인은 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타-유형 나노바디의 가변 도메인 (VHH), dAb 등을 포함하는 항체 및 그의 단편과 같은 항원-결합 도메인을 포함한다. 다른 적합한 항원-결합 도메인은 항체 결합 및/또는 구조를 모방하는 비-면역글로불린 단백질, 예컨대 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPin, 피노머, 쿠니츠 도메인 펩타이드, 모노바디 및 다른 조작된 스캐폴드를 기반으로 한 결합 도메인 예컨대 SpA, GroEL, 피브로넥틴, 리포칼린 및 CTLA4 스캐폴드를 포함한다. 항원-결합 폴리펩타이드의 추가 예는 원하는 수용체에 대한 리간드, 수용체의 리간드-결합 부분, 렉틴 및 하나 이상의 표적 항원에 결합하거나 연관되는 펩타이드를 포함한다.

[0155] 일부 실시형태에서, 표적화 및/또는 보유 도메인은 세포 표면 분자에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 및/또는 보유 도메인은 종양 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 섬유모세포 활성화 단백질 알파 (FAPa), 영양모세포 당단백질 (5T4), 종양-관련 칼슘 신호 전환자 2 (Trop2),

피브로넥틴 EDB (EDB-FN), 피브로넥틴 EIIIB 도메인, CGS-2, EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, CEA 및 FOLR1 중 적어도 하나로부터 선택된 종양 항원에 특이적으로 그리고 독립적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 2개의 상이한 항원에 특이적이으로 그리고 독립적으로 결합하고, 여기서 항원 중 적어도 하나는 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, CEA 및 FOLR1로부터 선택된 종양 항원이다.

[0156] 표적화 및/또는 보유 항원은 종양 세포에서 발현되는 종양 항원일 수 있다. 종양 항원은 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FOLR1, PSMA, CD38, BCMA 및 CEA. 5T4, AFP, B7-H3, 카드헤린-6, CAIX, CD117, CD123, CD138, CD166, CD19, CD20, CD205, CD22, CD30, CD33, CD352, CD37, CD44, CD52, CD56, CD70, CD71, CD74, CD79b, DLL3, EphA2, FAP, FGFR2, FGFR3, GPC3, gpA33, FLT-3, gpNMB, HPV-16 E6, HPV-16 E7, ITGA2, ITGA3, SLC39A6, MAGE, 메조텔린, Muc1, Muc16, NaPi2b, Nectin-4, P-카드헤린, NY-ESO-1, PRLR, PSCA, PTK7, ROR1, SLC44A4, SLTRK5, SLTRK6, STEAP1, TIM1, Trop2, WT1을 포함한다.

[0157] 표적화 및/또는 보유 항원은 면역 체크포인트 단백질일 수 있다. 면역 체크포인트 단백질의 예는 CD27, CD137, 2B4, TIGIT, CD155, ICOS, HVEM, CD40L, LIGHT, TIM-1, OX40, DNAM-1, PD-L1, PD1, PD-L2, CTLA-4, CD8, CD40, CEACAM1, CD48, CD70, A2AR, CD39, CD73, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO1, IDO2, TDO, KIR, LAG-3, TIM-3, 또는 VISTA를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0158] 표적화 및/또는 보유 항원은 단백질, 지질 또는 다당류와 같은 세포 표면 분자일 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 및/또는 보유 항원은 종양 세포, 바이러스 감염 세포, 박테리아 감염 세포, 손상된 적혈구, 동맥 플라크 세포, 염증 또는 섬유성 조직 세포이다. 표적화 및/또는 보유 항원은 면역 반응 조절제를 포함할 수 있다. 면역 반응 조절제의 예는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF), 대식세포 콜로니 자극 인자 (M-CSF), 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF), 인터류킨 2 (IL-2), 인터류킨 3 (IL-3), 인터류킨 12 (IL-12), 인터류킨 15 (IL-15), B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), GITRL, CD3 또는 GITR을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0159] 표적화 및/또는 보유 항원은 사이토카인 수용체일 수 있다. 사이토카인 수용체의 예는 GM-CSF 수용체, G-CSF 수용체, 유형 I IL 수용체, Epo 수용체, LIF 수용체, CNTF 수용체, TPO 수용체와 같은 유형 I 사이토카인 수용체; IFN-알파 수용체 (IFNAR1, IFNAR2), IFB-베타 수용체, IFN-감마 수용체 (IFNGR1, IFNGR2), II 형 IL 수용체와 같은 II 형 사이토카인 수용체; CC 케모카인 수용체, CXC 케모카인 수용체, CX3C 케모카인 수용체, XC 케모카인 수용체와 같은 케모카인 수용체; TNFRSF5/CD40, TNFRSF8/CD30, TNFRSF7/CD27, TNFRSF1A/TNFR1/CD120a, TNFRSF1B / TNFR2 / CD120b와 같은 종양 괴사 수용체 수퍼패밀리 수용체; TGF-베타 수용체 1, TGF-베타 수용체 2와 같은 TGF-베타 수용체; IL-1 수용체, CSF-1R, PDGFR (PDGFRA, PDGFRB), SCFR과 같은 Ig 수퍼패밀리 수용체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0160] **링커**

[0161] 상기 언급된 바와 같이, 약학적 조성물은 하나 이상의 링커 서열을 포함한다. 링커 서열은, 예를 들어, 차단 모이어티가 사이토카인 폴리펩타이드의 활성을 억제할 수 있도록 폴리펩타이드 사이에 유연성을 제공하는 역할을 한다. 링커 서열은 사이토카인 폴리펩타이드, 혈청 반감기 연장 요소 및/또는 차단 모이어티 중 임의의 것 또는 전부 사이에 위치될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이 링커 중 적어도 하나는 프로테아제 절단 가능하고, (하나 이상의) 원하는 프로테아제에 대한 (하나 이상의) 절단 부위를 함유한다. 바람직하게는, 원하는 프로테아제는 원하는 사이토카인 활성 부위 (예를 들어, 종양 미세환경)에서 풍부화되거나 선택적으로 발현된다. 따라서, 융합 단백질은 원하는 사이토카인 활성 부위에서 우선적으로 또는 선택적으로 절단된다.

[0162] 적합한 링커는 1 아미노산 (예를 들어, Gly) 내지 20 아미노산, 2 아미노산 내지 15 아미노산, 4 아미노산 내지 10 아미노산, 아미노산 내지 9 아미노산, 6 아미노산 내지 8 아미노산, 또는 7 아미노산 내지 8 아미노산을 포함한, 3 아미노산 내지 12 아미노산과 같은 상이한 길이일 수 있고, 1, 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, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60 아미노산일 수 있다.

[0163] 약학적 조성물의 성분의 배향은 주로 디자인 선택의 문제이고 다중 배향이 가능하고 모두 본 개시내용에 포괄되도록 의도된다는 것이 인식된다. 예를 들어, 차단 모이어티는 사이토카인 폴리펩타이드에 대해 C-말단으로 또는 N-말단으로 위치될 수 있다.

[0164] 병든 세포 또는 조직과 연관된 것으로 알려진 프로테아제는 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테아제, 아스파라긴 펩타이드 리아제,

혈청 프로테아제, 카텝신, 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 K, 카텝신 L, 칼리크레인, hK1, hK10, hK15, 플라스민, 콜라게나제, IV 형 콜라게나제, 스트로멜리신, 인자 Xa, 키모트립신-유사 프로테아제, 트립신-유사 프로테아제, 엘라스타제-유사 프로테아제, 서브틸리 신-유사 프로테아제, 액티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, 카스파제-3, Mirl-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 매트립타제, 레구마인, 플라스멥신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다아제, 메탈로엔도펩티다제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP13, MMP11, MMP14, 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA), 엔테로키나제, 전립선-특이적 항원 (PSA, hK3), 인터류킨-1β 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP-a), 디펩티딜 펩티다제, 메프린, 그랜자임 및 디펩티딜 펩티다제 IV (DPPIV/CD26)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본 명세서에 제공된 키메라 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 절단할 수 있는 프로테아제는 예를 들어 전립선 특이적 항원 (PSA), 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP), A 디신티그린 및 메탈로프로테이나제 (ADAM), 플라스미노겐 활성화제, 카텝신, 카스파제, 종양 세포 표면 프로테아제 및 엘라스타제로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. MMP는 예를 들어 매트릭스 메탈로프로테이나제 2 (MMP2) 또는 매트릭스 메탈로프로테이나제 9 (MMP9)일 수 있다.

[0165] 본 명세서에 개시된 방법에 유용한 프로테아제는 표 1에 제시되어 있고, 예시적인 프로테아제 및 이들의 절단 부위는 표 1a에 제시되어 있다:

표 1. 염증 및 암과 관련된 프로테아제

프로테아제	특성	기타 양태
살해 T 세포에 의해 분비:		
그란자임 B (grB)	Asp 잔기 후 절단 (asp-ase)	세린 프로테아제의 유형; 퍼포린-의존성 표적 세포 세포자멸사 유도에 강하게 관련됨
그란자임 A (grA)	트립신-유사, 염기성 잔기 후 절단	세린 프로테아제의 유형;
그란자임 H (grH)	미지의 기질 특이성	세린 프로테아제의 유형; *다른 그란자임도 살해 T 세포에 의해 분비되지만 모든 것이 인간에 존재하는 것은 아니다*
카스파제-8	Asp 잔기 후 절단	시스테인 프로테아제의 유형; TCR-유도 세포 확장에 필수적인 역할을 함-정확한 분자 역할 불분명
점막-관련된 림프 조직 (MALT1)	아르기닌 잔기 후 절단	시스테인 프로테아제의 유형; CBM-의존성 신호전달 경로에서 스캐폴드 및 단백질 분해 활성인 효소 둘 모두로 작용할 가능성이 있음
트립타제	표적: 안지오텐신 I, 피브리노겐, 프로우로키나제, TGFβ; 라이신 또는 아르기닌 잔기 후 우선적으로 단백질을 절단	비만 세포-특이적인 세린 프로테아제의 유형; 트립신 유사; 좁은 중앙의 구멍을 면하는 모든 부위와 함께, 그 사량체 구조로 인해 포유류에서 발현되는 거대분자 프로테아제 억제제에 의한 억제에 대한 내성; *또한 염증과 관련됨*
염증과 관련:		
트롬빈	표적: FGF-2, HB-EGF, 오스테오-폰틴, PDGF, VEGF	세린 프로테아제의 유형; 혈관 성장 인자, 케모카인 및 세포외 단백질의 활성을 조절; VEGF-유도 증식을 강화; 세포 이동을 유도; 혈관신생 인자; 지혈을 조절
키마아제	키모트립신-유사한 특이성을 나타내어, 방향족 아미노산 잔기 후 단백질을 절단	비만 세포-특이적 세린 프로테아제의 유형
카르복시펩티다아제 A (MC-CPA)	펩타이드 및 단백질의 C-말단 끝에서 아미노산 잔기를 절단	아연-의존성 메탈로프로테이나제의 유형
칼리크레인	표적: 고 분자량 키니노겐, 프로-유로키나제	세린 프로테아제의 유형; 이완 반응을 조절; 염증 반응에 기여; 섬유소 분해

[0166]

엘라스타제	표적: E-카드헤린, GM-CSF, IL-1, IL-2, IL-6, IL8, $p38^{MAPK}$, TNFα, VE-카드헤린	호중구 세린 프로테아제의 유형; ECM 구성요소를 분해; 염증 반응을 조절; 프로-아포프토시스 신호전달을 활성화
카텝신 G	표적: EGF, ENA-78, IL-8, MCP-1, MMP-2, MT1-MMP, PAI-1, RANTES, TGFβ, TNFα	세린 프로테아제의 유형; ECM 구성요소를 분해; 백혈구의 화학-유인제; 염증 반응을 조절; 세포자멸사 촉진
PR-3	표적: ENA-78, IL-8, IL-18, JNK, $p38^{MAPK}$, TNFα	세린 프로테아제의 유형; 염증 반응을 촉진; 프로-아포프토시스 신호전달을 활성화
그란자임 M (grM)	Met 및 기타 길고 분지되지 않은 소수성 잔기 후 절단	세린 프로테아제의 유형; NK 세포에서만 발현
칼파인	Arg 와 Gly 사이의 절단	시스테인 프로테아제의 계열; 칼슘-의존성; 활성화는 수많은 염증-관련 질환의 과정에 관여함

[0167]

표 1a: 예시적인 프로테아제 및 예시적인 인식 서열

프로테아제	절단 도메인 서열	서열 번호:
MMP7	KRALGLPG	3
MMP7	$(DE)_8$RPLALWRS$(DR)_8$	4
MMP9	PR(S/T)(L/I)(S/T)	5
MMP9	LEATA	6
MMP11	GGAANLVRGG	7
MMP14	SGRIGFLRTA	8
MMP	PLGLAG	9
MMP	PLGLAX	10
MMP	PLGC(me)AG	11
MMP	ESPAYYTA	12
MMP	RLQLKL	13
MMP	RLQLKAC	14
MMP2, MMP9, MMP14	EP(Cit)G(Hof)YL	15
우로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA)	SGRSA	16
우로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA)	DAFK	17
우로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA)	GGGRR	18
리소좀 효소	GFLG	19
리소좀 효소	ALAL	20
리소좀 효소	FK	21
카텝신 B	NLL	22
카텝신 D	PIC(Et)FF	23
카텝신 K	GGPRGLPG	24
전립선 특이 항원	HSSKLQ	25
전립선 특이 항원	HSSKLQL	26
전립선 특이 항원	HSSKLQEDA	27
헤르페스 단순 바이러스 프로테아제	LVLASSSFGY	28
HIV 프로테아제	GVSQNYPIVG	29
CMV 프로테아제	GVVQASCRLA	30
트롬빈	F(Pip)RS	31
트롬빈	DPRSFL	32
트롬빈	PPRSFL	33
카스파제-3	DEVD	34
카스파제-3	DEVDP	35
카스파제-3	KGSGDVEG	36
인터류킨 1β 전환 효소	GWEHDG	37
엔테로키나제	EDDDDKA	38

[0168]

FAP	KQEQNPGST	39
칼리크레인 2	GKAFRR	40
플라스민	DAFK	41
플라스민	DVLK	42
플라스민	DAFK	43
TOP	ALLLALL	44

[0169]

[0170] 폴리펩타이드 서열을 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 제공된다. 이의 단편을 포함한, 모든 펩타이드, 폴리펩타이드 및 단백질과 마찬가지로, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질의 특성 또는 기능을 변경하지 않는 키메라 폴리펩타이드의 아미노산 서열에서 추가 변형 (아미노산 서열 변이체)이 발생할 수 있음이 이해된다. 이러한 변형은 보존적 아미노산 치환을 포함하고 아래에서 더 자세히 논의된다.

[0171] 본 명세서에 제공된 조성물은 원하는 기능을 갖는다. 본 조성물은 적어도 사이토카인 폴리펩타이드, 예컨대 IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IFNa 또는 IFNg, 또는 케모카인 예컨대 CXCL10, CCL19, CCL20, CCL21, 차단 모이어티, 예를 들어 입체 차단 폴리펩타이드, 및 선택적 혈청 반감기 연장 요소, 및 선택적 표적화 폴리펩타이드로 구성되며, 조성물에서 각각의 폴리펩타이드를 연결하는 하나 이상의 링커를 갖는다. 제1 폴리펩타이드, 예를 들어 IL-2 뮤테인은 활성제가 되도록 제공된다. 차단 모이어티는 인터류킨의 활성을 차단하기 위해 제공된다. 링커 폴리펩타이드, 예를 들어 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드는 활성제의 의도된 표적에서 특이적으로 발현되는 프로테아제에 의해 절단되도록 제공된다. 선택적으로, 차단 모이어티는 인터류킨 폴리펩타이드에 결합하여 제1 폴리펩타이드의 활성을 차단한다. 일부 실시형태에서, 차단 모이어티, 예를 들어. 입체 차단 펩타이드는 (예를 들어 염증-특이적 또는 종양-특이적 프로테아제에 의해) 작용 부위에서 절단되는 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 인터류킨에 연결되어 원하는 부위에서 사이토카인 전체 활성을 방출한다.

[0172] 프로테아제 절단 부위는 자연적으로 발생하는 프로테아제 절단 부위 또는 인공적으로 조작된 프로테아제 절단 부위일 수 있다. 인공적으로 조작된 프로테아제 절단 부위는 절단이 일어날 원하는 환경, 예를 들어 종양에 특이적인 하나 초과의 프로테아제에 의해 절단될 수 있다. 프로테아제 절단 부위는 적어도 하나의 프로테아제, 적어도 2개의 프로테아제, 적어도 3개의 프로테아제, 또는 적어도 4개의 프로테아제에 의해 절단될 수 있다.

[0173] 일부 실시형태에서, 링커는 글리신-글리신, 소르타제-인식 모티프, 또는 소르타제-인식 모티프 및 펩타이드 서열 $(Gly_4Ser)_n$ (서열 번호: 195) 또는 $(Gly_3Ser)_n$ (서열 번호: 196)을 포함하며, 여기서 n은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일 실시형태에서, 소르타제-인식 모티프는 펩타이드 서열 LPXTG (서열 번호 193)를 포함하며, 여기서 X는 임의의 아미노산이다. 일 실시형태에서, 공유 결합은 사이토카인 폴리펩타이드의 C-말단에 부착된 반응성 라이신 잔기와 차단 또는 다른 모이어티의 N-말단에 부착된 반응성 아스파르트산 사이에 있다. 일 실시형태에서, 공유 결합은 사이토카인 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 반응성 아스파르트산 잔기와 차단 또는 다른 모이어티의 C-말단에 부착된 반응성 라이신 잔기 사이에 있다.

[0174] **절단 및 유도성**

[0175] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 융합 단백질의 맥락에서 사이토카인 폴리펩타이드의 활성은 약화되고, 종양 미세환경에서와 같이 원하는 활성 부위에서 프로테아제 절단은 융합 단백질보다 사이토카인 수용체 작용제로서 훨씬 더 활성적인 융합 단백질로부터 사이토카인의 형태를 방출한다. 예를 들어, 융합 폴리펩타이드의 사이토카인-수용체 활성화 (작용제) 활성은 별도의 분자 실체로서 사이토카인 폴리펩타이드의 사이토카인 수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10X, 적어도 약 50X, 적어도 약 100X, 적어도 약 250X, 적어도 약 500X, 또는 적어도 약 1000x 더 작을 수 있다. 융합 단백질의 일부인 사이토카인 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드와 실질적으로 동일하고 추가 아미노산을 실질적으로 포함하지 않고 다른 분자와 (공유 또는 비공유 결합에 의해) 결합되지 않은 아미노산을 함유할 때 별도의 분자 실체로 존재한다. 필요한 경우, 별도의 분자 실체로서 사이토카인 폴리펩타이드는 발현 및/또는 정제를 돕기 위해 태그 또는 짧은 서열과 같은 일부 추가 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0176] 다른 예에서, 융합 폴리펩타이드의 사이토카인-수용체 활성화 (작용제) 활성은 융합 단백질에서 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성되는 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드의 사이토카인 수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10X, 적어도 약 50X, 적어도 약 100X, 적어도 약 250X, 적어도 약 500X, 또는 약 1000x 더 작다. 달리 말하면, 융합 단백질에서 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성되는 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드의 사이토카인 수용체 활성화 (작용제) 활성은 융합 단백질의 사이토카인 수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10X, 적어도 약 50X, 적어도 약 100X, 적어도 약 250X, 적어도 약 500X, 또는 적어도 약 1000x 더 크다.

[0177] **폴리펩타이드 치환**

[0178] 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 상응하는 자연 발생 단백질 (예를 들어, IL-2, IL-15, HSA)의 동일한 아미노산 서열을 갖거나 원하는 기능이 유지되는 한 자연 발생 단백질과 상이한 아미노산 서열을 가질 수 있는 성분 (예를 들어, 사이토카인, 차단 모이어티)을 포함할 수 있다. 개시된 단백질 및 이를 인코딩하는 핵산의 임의의

공지된 변형 및 유도체 또는 발생할 수 있는 것을 정의하는 한 가지 방법은 특정한 공지된 참조 서열에 대한 동일성의 관점에서 서열 변이체를 정의하는 것을 통해서 된다는 것을 이해한다. 특히 본 명세서에 제공된 키메라 폴리펩타이드에 대해 적어도 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99퍼센트 동일성을 갖는 폴리펩타이드 또는 핵산이 개시된다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 임의의 핵산 또는 폴리펩타이드의 서열에 대해 적어도 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99퍼센트 동일성을 갖는 폴리펩타이드 또는 핵산이 제공된다. 당업자는 2개의 폴리펩타이드 또는 2개의 핵산의 동일성을 결정하는 방법을 쉽게 이해한다. 예를 들어, 동일성은 동일성이 그 최고 수준이 되도록 두 서열을 정렬된 후에 계산될 수 있다.

[0179] 동일성을 계산하는 또 다른 방법은 공개된 알고리즘에 의해 수행될 수 있다. 비교를 위한 최적의 서열 정렬은 Smith 및 Waterman Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)의 로컬 동일성 알고리즘에 의해, Needleman 및 Wunsch, J. Mol. Biol. 48:443 (1970)의 동일성 정렬 알고리즘에 의해, Pearson 및 Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85:2444 (1988)의 유사성 방법에 대한 연구에 의해, 이들 알고리즘의 컴퓨터화된 구현 (GAP, BESTFIT, FASTA, and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.)에 의하거나 또는 검사에 의해 수행될 수 있다.

[0180] 예를 들어, Zuker, Science 244:48-52 (1989); Jaeger 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:7706-7710 (1989); Jaeger 등, Methods Enzymol. 183:281-306 (1989)에 개시된 알고리즘에 의해 핵산에 대해 동일한 유형의 동일성이 얻어질 수 있으며, 이는 적어도 핵산 정렬과 관련된 물질에 대해 참고로 본 명세서에 포함된다. 임의의 방법이 전형적으로 사용될 수 있고 특정 예에서 이들 다양한 방법의 결과가 다를 수 있음이 이해되지만, 숙련된 기술자는 이들 방법 중 적어도 하나로 동일성이 발견되는지, 서열이 명시된 동일성을 가지는 것으로 언급되고 본 명세서에 개시될 수 있는지 여부를 이해한다.

[0181] 단백질 변형은 아미노산 서열 변형을 포함한다. 아미노산 서열에서 변형은 대립 유전자 변이 (예를 들어, 유전적 다형성에 기인함)로 자연적으로 발생할 수 있고, 환경적 영향 (예를 들어, 자외선에 대한 노출에 의함)에 기인해 발생할 수 있거나, 인간 개입 (예를 들어, 클로닝된 DNA 서열의 돌연변이유발에 의함), 예컨대 유도된 점, 결실, 삽입 및 치환 돌연변이에 의해 생성될 수 있다. 이들 변형은 아미노산 서열의 변화를 초래하거나, 침묵 돌연변이를 제공하거나, 제한 부위를 변형하거나, 다른 특정 돌연변이를 제공할 수 있다. 아미노산 서열 변형은 전형적으로 치환, 삽입 또는 결실 변형의 3가지 부류 중 하나 이상에 속한다. 삽입은 아미노 및/또는 카르복실 말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 삽입은 일반적으로 아미노 또는 카르복실 말단 융합의 삽입보다 작은 삽입, 예를 들어 1 내지 4 잔기 정도일 것이다. 결실은 단백질 서열에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 제거를 특징으로 한다. 전형적으로, 단백질 분자 내의 어느 한 부위에서 약 2 내지 6 잔기 이하가 결실된다. 아미노산 치환은 전형적으로 단일 잔기의 것이지만, 한 번에 다수의 다른 위치에서 발생할 수 있으며; 삽입은 일반적으로 약 1 내지 10 아미노산 잔기 정도일 것이며; 결실은 약 1 내지 30 잔기의 범위가 될 것이다. 결실 또는 삽입은 바람직하게는 인접한 쌍, 즉 2 잔기의 결실 또는 2 잔기의 삽입으로 이루어진다. 치환, 결실, 삽입 또는 이의 임의의 조합을 조합하여 최종 작제물에 도달할 수 있다. 돌연변이는 판독 프레임 밖으로 서열을 배치하지 않아야 하고 바람직하게는 2차 mRNA 구조를 생성할 수 있는 상보적인 영역을 생성하지 않을 것이다. 치환 변형은 적어도 하나의 잔기가 제거되고 그 위치에 다른 잔기가 삽입된 것이다. 이러한 치환은 일반적으로 다음 표 2에 따라 이루어지고 보존적 치환으로 지칭된다.

표 2: 예시적인 아미노산 치환

아미노산	예시적인 치환
Ala	Ser, Gly, Cys
Arg	Lys, Gln, Met, Ile
Asn	Gln, His, Glu, Asp
Asp	Glu, Asn, Gln
Cys	Ser, Met, Thr
Gln	Asn, Lys, Glu, Asp
Glu	Asp, Asn, Gln
Gly	Pro, Ala
His	Asn, Gln
Ile	Leu, Val, Met
Leu	Ile, Val, Met
Lys	Arg, Gln, Met, Ile
Met	Leu, Ile, Val
Phe	Met, Leu, Tyr, Trp, His
Ser	Thr, Met, Cys
Thr	Ser, Met, Val
Trp	Tyr, Phe
Tyr	Trp, Phe, His
Val	Ile, Leu, Met

[0182]

[0183] 특정 아미노산 치환을 포함한 변형은 공지된 방법에 의해 이루어진다. 예를 들어, 변형은 폴리펩타이드를 인코딩하는 DNA에서 뉴클레오티드의 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 이루어지고, 이에 의해 변형을 인코딩하는 DNA를 생성하고, 그 후 재조합 세포 배양에서 DNA를 발현시킨다. 공지된 서열을 갖는 DNA에서 미리 결정된 부위에서 치환 돌연변이를 만드는 기술, 예를 들어 M13 프라이머 돌연변이유발 및 PCR 돌연변이유발이 잘 알려져 있다.

[0184] 변형은 결합을 최적화하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 상보성 결정 영역 (CDR) 내부에 무작위 돌연변이를 도입함에 의해 scFv의 결합을 변경하기 위해 친화성 성숙 기술이 사용될 수 있다. 이러한 무작위 돌연변이는 방사선, 화학적 돌연변이 또는 실수-유발 PCR을 포함한 다양한 기술을 사용하여 도입될 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이를 사용하여 다중 라운드의 돌연변이 및 선택이 수행될 수 있다.

[0185] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산, 및 키메라 폴리펩타이드를 생성하기 위해 그리고 치료 목적을 위해 이러한 핵산의 사용에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명은 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 DNA 및 RNA 분자 (예를 들어, mRNA, 자가-복제 RNA) 및 그러한 DNA 및 RNA 분자의 치료적 사용을 포함한다.

[0186] **예시적 조성물**

[0187] 본 발명의 예시적인 융합 단백질은 다양한 배향으로 상기 기재된 요소를 조합한다. 이 섹션에 기재된 방향은 예로서 의미되고 제한하는 것으로 간주되지 않는다.

[0188] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 사이토카인, 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소를 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이토카인은 반감기 연장 요소와 차단 모이어티 사이에 위치한다. 일부 실시형태에서, 사이토카인은 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 대한 N-말단이다. 이러한 일부 실시형태에서, 사이토카인은 차단 모이어티에 근접하며; 이러한 일부 실시형태에서, 사이토카인은 반감기 연장 요소에 근접한다. 절단시 사이토카인이 활성일 수 있도록 적어도 하나의 프로테아제-절단 가능한 링커가 모든 실시형태에 포함되어야 한다. 일부 실시형태에서, 사이토카인은 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 대한 C-말단이다. 추가 요소는 절단 가능한 링커, 비-절단 가능한 링커 또는 직접 융합에 의해 서로 부착될 수 있다.

[0189] 일부 실시형태에서, 사용된 차단 도메인은 반감기를 연장할 수 있고, 사이토카인은 2개의 이러한 차단 도메인 사이에 위치한다. 일부 실시형태에서, 사이토카인은 2개의 차단 도메인 사이에 위치하며, 그 중 하나는 반감기

를 연장할 수 있다.

[0190] 일부 실시형태에서, 2개의 사이토카인이 동일한 작제물에 포함된다. 일부 실시형태에서, 사이토카인은 각각 2개의 차단 도메인 (한 분자에서 총 3개)에 연결되어, 2개의 사이토카인 도메인 사이에 차단 도메인을 갖는다. 일부 실시형태에서, 약동학적 속성을 최적화하기 위해 하나 이상의 추가 반감기 연장 도메인이 포함될 수 있다. 어떤 경우에는 이량체화를 촉진하기 위해 2개의 동일한 사이토카인을 포함하는 것이 유익하다. 이량체로 작용하는 사이토카인의 예는 IFNγ이다.

[0191] 일부 실시형태에서, 3개의 사이토카인이 동일한 작제물에 포함된다. 일부 실시형태에서, 제3 사이토카인은 2개의 사이토카인 사이의 차단 도메인 대신에 다른 2개를 차단하는 기능을 할 수 있다.

[0192] 융합 단백질에 사용하기에 바람직한 반감기 연장 요소는 인간 혈청 알부민 (HSA), 혈청 알부민에 결합하는 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, scFV, dAb), 인간 또는 인간화된 IgG, 또는 전기한 것 중 어느 하나의 단편이다. 일부 바람직한 실시형태에서, 차단 모이어티는 인간 혈청 알부민 (HSA), 또는 혈청 알부민에 결합하는 항체 또는 항체 단편, 사이토카인에 결합하고 사이토카인 수용체, 또 다른 사이토카인의 활성화 또는 결합의 활성화를 방지하는 항체, 또는 전기한 것 중 어느 하나의 단편이다. 추가 표적화 도메인을 포함하는 바람직한 실시형태에서, 표적화 도메인은 EpCAM, FOLR1 및 피브로넥틴과 같은 암 세포의 표면에 풍부한 세포 표면 단백질에 결합하는 항체이다.

[0193] **치료 방법 및 약학적 조성물**

[0194] 또한, 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응 또는 이식편-대-숙주 질환과 같은 질환 또는 장애를 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 전형적으로 약학적 조성물로서 투여되는 본 명세서에 개시된 바와 같은 유효량의 융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법. 일부 실시형태에서, 본 방법은 이러한 질환 또는 장애가 있거나 발병할 위험이 있는 대상체를 선택하는 것을 추가로 포함한다. 약학적 조성물은 바람직하게는 염증 부위 또는 종양에서 활성화되는 차단된 사이토카인, 이의 단편 또는 뮤테인을 포함한다. 일 실시형태에서, 키메라 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인 및 혈청 반감기 연장 요소를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 키메라 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인 및 차단 모이어티, 예를 들어 입체 차단 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 상기 입체 차단 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인의 활성을 입체적으로 차단할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 키메라 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인, 차단 모이어티 및 혈청 반감기 연장 요소를 포함한다.

[0195] 염증은 병원체, 손상된 세포 또는 자극제와 같은 유해한 자극에 대한 신체 조직의 복잡한 생물학적 반응의 일부이고, 면역 세포, 혈관 및 분자 매개체와 관련된 보호 반응이다. 염증의 기능은 세포 손상의 초기 원인을 제거하고 원래의 상해와 염증 과정에서 손상된 괴사 세포 및 조직을 소거하고 조직 복구를 시작하는 것이다. 염증은 증상이나 질환, 예를 들어 암, 죽상경화증, 알레르기, 근병증, HIV, 비만 또는 자가면역 질환 같은 감염으로 인해 발생할 수 있다. 자가면역 질환은 자가-항원에 대한 비정상적인 면역 반응으로 인해 발생하는 만성 병태이다. 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드로 치료될 수 있는 자가면역 질환은 루푸스, 체강 질환, 진성 당뇨병 1형, 그레이브스 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 건선, 류마티스성 관절염 및 전신성 홍반성 루푸스를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0196] 약학적 조성물은 하나 이상의 프로테아제-절단 가능한 링커 서열을 포함할 수 있다. 링커 서열은 각 폴리펩타이드가 제1 폴리펩타이드의 활성을 억제할 수 있도록 폴리펩타이드 사이에 유연성을 제공하는 작용을 한다. 링커 서열은 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인, 차단 모이어티 및 혈청 반감기 연장 요소 중 임의의 것 또는 모두 사이에 위치될 수 있다. 선택적으로, 조성물은 2개, 3개, 4개 또는 5개의 링커 서열을 포함한다. 2개, 3개 또는 4개의 링커 서열인, 링커 서열은 동일하거나 상이한 링커 서열일 수 있다. 일 실시형태에서, 링커 서열은 GGGGS (서열 번호: 201), GSGSGS (서열 번호: 202) 또는 $G(SGGG)_2SGGT$ (서열 번호: 203)를 포함한다.

또 다른 실시형태에서, 링커는 HSSKLQ (서열 번호: 25), GPLGVRG (서열 번호: 197), IPVSLRSG (서열 번호: 198), VPLSLYSG (서열 번호: 199 및 SGESPAYYTA (서열 번호: 200)로 구성된 군으로부터 선택된 프로테아제-절단 가능한 서열을 포함한다.

[0197] 일부 실시형태에서, 링커는 칼리크레인, 트롬빈, 키마제, 카르복시펩티다제 A, 카텝신 G, 엘라스타제, PR-3, 그랜자임 M, 칼파인, 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP), 플라스미노겐 활성화제, 카텝신, 카스파제, 트립타제

또는 종양 세포 표면 프로테아제로 구성된 군으로부터 선택된 프로테아제에 의해 절단된다.

[0198] 적합한 링커는 1 아미노산 (예를 들어, Gly) 내지 20 아미노산, 2 아미노산 내지 15 아미노산, 4 아미노산 내지 10 아미노산, 아미노산 내지 9 아미노산, 6 아미노산 내지 8 아미노산, 또는 7 아미노산 내지 8 아미노산을 포함한, 3 아미노산 내지 12 아미노산과 같은 상이한 길이일 수 있고, 1, 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, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60 아미노산일 수 있다.

[0199] 암이 있거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 추가로 제공된다. 본 방법은 전형적으로 약학적 조성물로서 투여되는 본 명세서에 개시된 바와 같은 유효량의 키메라 폴리펩타이드 (융합 단백질)를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 암이 있거나 발병할 위험이 있는 대상체를 선택하는 것을 추가로 포함한다. 약학적 조성물은 바람직하게는 종양 부위에서 활성화되는 차단된 사이토카인, 이의 단편 또는 뮤테인을 포함한다. 바람직하게는 종양은 고형 종양이다. 암은 결장암, 폐암, 흑색종, 육종, 신장 세포 암종 및 유방암 일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0200] 본 방법은 화학 요법제 (예를 들어, 아드리아마이신, 세루비딘, 블레오마이신, 알케란, 벨반, 온코빈, 플루오로라실, 티오테파, 메토트렉세이트, 비산트렌, 노안트론, 티구아닌, 시타리빈, 프로카라비진), 면역-종양 제제 (예를 들어, 항-PD-L1, 항-CTLA4, 항-PD-1, 항-CD47, 항-GD2), 세포 요법 (예를 들어, CAR-T, T-세포 치료), 종양용해성 바이러스 등과 같은 암을 치료하기 위한 하나 이상의 추가 제제의 투여를 추가로 포함할 수 있다.

[0201] 키메라 폴리펩타이드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학적 제형 또는 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 본 명세서에 제공된 조성물은 *시험관내* 또는 *생체내* 투여에 적합하다. 약학적으로 허용가능한 담체는 생물학적으로 또는 달리는 바람직하지 않지 않은 물질을 의미하며, 즉, 본 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나 그것이 포함된 약학적 제형 또는 조성물의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용함이 없이 대상체에게 투여된다. 담체는 활성 성분의 분해를 최소화하고 대상체에서 부작용을 최소화하도록 선택된다.

[0202] 적합한 담체 및 이들의 제형은 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy,* 21st Edition, David B. Troy, ed., Lippicott Williams & Wilkins (2005)에 기재되어 있다. 전형적으로, 제형이 원하는 경우 고강성 또는 저장성일 수 있지만, 제형을 등장성으로 만들기 위해 적절한 양의 약학적으로-허용가능한 염이 제형에 사용된다. 약학적으로-허용가능한 담체의 예는 멸균 수, 식염수, 링거 용액과 같은 완충 용액 및 덱스트로스 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용액의 pH는 일반적으로 약 5 내지 약 8 또는 약 7 내지 7.5이다. 다른 담체는 면역원성 폴리펩타이드를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 지속 방출 제제를 포함한다. 매트릭스는 예를 들어 필름, 리포솜 또는 마이크로 입자와 같은 성형품의 형태로 된다. 예를 들어, 투여 경로 및 투여되는 조성물의 농도에 따라 특정 담체가 더 바람직할 수 있다. 담체는 인간 또는 다른 대상체에게 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열의 투여에 적합한 것들이다.

[0203] 약학적 제형 또는 조성물은 국소적 또는 전신적 치료가 바람직한지 여부 및 치료되는 부위에 따라 다양한 방식으로 투여된다. 조성물은 국소, 경구, 비경구, 정맥내, 관절-내, 복강내, 근육내, 피하, 공동내, 경피, 간내, 두개내로, 분무/흡입, 또는 기관지경을 통한 설치를 포함하는 임의의 여러 투여 경로를 통해 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 종양내, 관절-내, 척추강내 등을 포함하여 국소로 (비-전신으로) 투여된다.

[0204] 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액 및 에멀젼을 포함한다. 비-수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일 예컨대 올리브 오일 및 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체는 식염수 및 완충 배지를 포함한, 물, 알코올성/수성 용액, 에멀젼 또는 현탁액을 포함한다. 비경구 비히클은 염화나트륨 용액, 링거 덱스트로스, 덱스트로스 및 염화나트륨, 젖산 링거 또는 고정 오일이 포함한다. 정맥내 비히클은 유체 및 영양 보충제, 전해질 보충제 (예를 들어, 링거 덱스트로스에 기반한 것) 등을 포함한다. 예를 들어, 항균제, 항-산화제, 킬레이트제 및 불활성 가스 등과 같은 방부제 및 기타 첨가제가 선택적으로 존재한다.

[0205] 국소 투여용 제형은 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함한다. 통상적인 약학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 염기, 증점제 등이 선택적으로 필요하거나 바람직하다.

[0206] 경구 투여용 조성물은 분말 또는 과립, 물 또는 비-수성 매질 내 현탁액 또는 용액, 캡슐, 봉지 또는 테이블을 포함한다. 증점제, 향료, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 선택적으로 바람직하다.

[0207] 선택적으로, 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열은 벡터에 의해 투여된다. 예를 들어, 발현 벡터를 통해 *시험관내* 또는 *생체내*에서 핵산 분자 및/또는 폴리펩타이드를 세포에 전달하는데 사용될 수 있는 다수의 조성물 및 방법이 있다. 이들 방법 및 조성물은 크게 바이러스 기반 전달 시스템과 비-바이러스 기반 전달 시스템인, 두 가지 부류로 나눌 수 있다. 이러한 방법은 당업계에 잘 알려져 있고 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위해 쉽게 적응할 수 있다. 이러한 조성물 및 방법은 시험관내 또는 생체내에서 세포를 형질감염 또는 형질도입하기 위해, 예를 들어 인코딩된 키메라 폴리펩타이드를 발현하고 바람직하게는 분비하는 세포주를 생성하거나 핵산을 대상체에게 치료적으로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 키메라 핵산의 성분은 전형적으로 융합 단백질을 인코딩하기 위해 프레임 내에서 작동 가능하게 연결된다.

[0208] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 플라스미드 또는 바이러스 벡터는 개시된 핵산을 분해 없이 세포 내로 이송하는 제제이고, 그것이 전달되는 세포에서 핵산 분자 및/또는 폴리펩타이드의 발현을 생성하는 프로모터를 포함한다. 바이러스 벡터는 예를 들어 아데노바이러스, 아데노-연관된 바이러스, 헤르페스 바이러스, 백시니아 바이러스, 폴리오 바이러스, 신드비스 및 HIV 골격을 가진 이들 바이러스를 포함하는 기타 RNA 바이러스이다. 또한 벡터로 사용하기에 적합하게 만드는 이들 바이러스의 속성을 공유하는 임의의 바이러스 패밀리가 바람직하다. 일반적으로 레트로바이러스 벡터는 Coffin 등, Retroviruses, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1997)에 기술되어 있으며, 이는 벡터 및 이들의 제조 방법에 대해 본 명세서에 참고로 포함된다. 복제-결함 아데노바이러스의 구축은 기술되어있다 (Berkner 등, J. Virol. 61:1213-20 (1987); Massie 등, Mol. Cell. Biol. 6:2872-83 (1986); Haj-Ahmad 등, J. Virol. 57:267-74 (1986); Davidson 등, J. Virol. 61:1226-39 (1987); Zhang 등, BioTechniques 15:868-72 (1993)). 벡터로서 이들 바이러스의 이점과 사용은 이들이 초기 감염된 세포 내에서 복제할 수 있지만 새로운 감염성 바이러스 입자를 형성할 수 없기 때문에 이들이 다른 세포 유형으로 확산될 수 있는 범위가 제한된다는 것이다. 재조합 아데노바이러스는 기도 상피, 간세포, 혈관 내피, CNS 실질조직 및 다수의 기타 조직 부위에 직접 생체내 전달 후 고효율을 달성하는 것으로 나타났다. 다른 유용한 시스템은 예를 들어 복제 및 숙주-제한 비-복제 백시니아 바이러스 벡터를 포함한다.

[0209] 제공된 폴리펩타이드 및/또는 핵산 분자는 바이러스 유사 입자를 통해 전달될 수 있다. 바이러스 유사 입자 (VLP)는 바이러스의 구조 단백질에서 유래된 바이러스 단백질(들)로 구성된다. 바이러스 유사 입자를 만들고 사용하는 방법은 예를 들어 Garcea and Gissmann, Current Opinion in Biotechnology 15:513-7 (2004)에 기술되어 있다.

[0210] 제공된 폴리펩타이드는 서브바이러스 고밀집체 (DB)에 의해 전달될 수 있다. DB는 막 융합에 의해 단백질을 표적 세포 안으로 운반한다. DB를 만들고 사용하는 방법은 예를 들어 Pepperl-Klindworth 등, Gene Therapy 10:278-84 (2003)에 기술되어 있다.

[0211] 제공된 폴리펩타이드는 피막 응집체에 의해 전달될 수 있다. 피막 응집체의 만들고 사용하는 방법은 국제 공개 번호 WO 2006/110728에 기술되어 있다.

[0212] 비-바이러스 기반 전달 방법은 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 분자 및 핵산 서열을 포함하는 발현 벡터를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 핵산은 발현 제어 서열에 작동 가능하게 연결된다. 적합한 벡터 골격은, 예를 들어 플라스미드, 인공 염색체, BAC, YAC 또는 PAC와 같이 당업계에서 일상적으로 사용되는 것들을 포함한다. Novagen (위스콘신주 매디슨 소재), Clonetech (캘리포니아주 팔 알토 소재), Stratagene (캘리포니아주 라호야 소재) 및 Invitrogen/Life Technologies (캘리포니아주 칼스배드 소재)와 같은 회사에서 수많은 벡터 및 발현 시스템이 상업적으로 이용가능하다. 벡터는 전형적으로 하나 이상의 조절 영역을 함유한다. 조절 영역은 제한 없이 프로모터 서열, 인핸서 서열, 반응 요소, 단백질 인식 부위, 유도성 요소, 단백질 결합 서열, 5' 및 3' 비번역된 영역 (UTR), 전사 개시 부위, 종결 서열, 폴리아데닐화 서열 및 인트론을 포함한다. 이러한 벡터는 또한 CHO 세포와 같은 적합한 숙주 세포인 발현에 의해 키메라 폴리펩타이드를 제조하는데 사용될 수 있다.

[0213] 포유동물 숙주 세포에서 벡터로부터 전사를 제어하는 바람직한 프로모터는 다양한 공급원, 예를 들어 폴리오마, 유인원 바이러스 40 (SV40), 아데노바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스, 및 가장 바람직하게는 거대세포 바이러스 (CMV)와 같은 바이러스의 게놈, 또는 이종 포유동물 프로모터, 예를 들어 β-액틴 프로모터 또는 EF1α 프로모터, 또는 하이브리드 또는 키메라 프로모터 (예를 들어, β-액틴 프로모터에 융합된 CMV 프로모터)로부터 얻을 수 있다. 물론, 숙주 세포 또는 관련된 종으로부터의 프로모터가 또한 본 명세서에서 유용하다.

[0214] 인핸서는 일반적으로 전사 시작 부위로부터 비 고정된 거리에서 기능하고 전사 단위에 대해 5' 또는 3'일 수 있는 DNA의 서열을 지칭한다. 더욱이, 인핸서는 코딩 서열 자체 내에서뿐만 아니라 인트론 내에 있을 수 있다. 이

들은 일반적으로 길이가 10 내지 300 염기쌍 (bp)이고 cis로 기능한다. 인핸서는 일반적으로 근처 프로모터로부터 전사를 증가시키는 기능을 한다. 인핸서는 또한 전사의 조절을 매개하는 반응 요소를 함유할 수 있다. 많은 인핸서 서열이 포유동물 유전자 (글로빈, 엘라스타제, 알부민, 태아단백질 및 인슐린)에서 알려져 있지만, 전형적으로 일반 발현을 위해 진핵 세포 바이러스로부터 인핸서를 사용할 것이다. 바람직한 예는 복제 기점의 후반부에 있는 SV40 인핸서, 거대세포 바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 기점의 후반부에 있는 폴리오마 인핸서 및 아데노바이러스 인핸서이다.

[0215] 프로모터 및/또는 인핸서는 유도성일 수 있다 (예를 들어, 화학적 또는 물리적으로 조절됨). 화학적으로 조절되는 프로모터 및/또는 인핸서는 예를 들어 알코올, 테트라사이클린, 스테로이드 또는 금속의 존재에 의해 조절될 수 있다. 물리적으로 조절되는 프로모터 및/또는 인핸서는 예를 들어 온도 및 빛과 같은 환경 인자에 의해 조절될 수 있다. 선택적으로, 프로모터 및/또는 인핸서 영역은 전사되는 전사 단위 영역의 발현을 최대화하기 위해 구성적 프로모터 및/또는 인핸서로서 작용할 수 있다. 특정 벡터에서, 프로모터 및/또는 인핸서 영역은 세포 유형 특이적 방식으로 활성화될 수 있다. 선택적으로, 특정 벡터에서 프로모터 및/또는 인핸서 영역은 세포 유형과 무관하게 모든 진핵 세포에서 활성일 수 있다. 이 유형의 바람직한 프로모터는 CMV 프로모터, SV40 프로모터, β-액틴 프로모터, EF1α 프로모터 및 레트로바이러스 긴 말단 반복 (LTR)이다.

[0216] 벡터는 또한 예를 들어 복제의 기점 및/또는 마커를 포함할 수 있다. 마커 유전자는 세포에 선택가능한 표현형, 예를 들어 항생제 내성을 부여할 수 있다. 마커 생성물은 벡터가 세포에 전달되었는지 여부와 전달되면 발현되는지 여부를 결정하는 데 사용된다. 포유동물 세포에 대한 선택가능한 마커의 예는 디하이드로폴레이트 환원효소 (DHFR), 티미딘 키나제, 네오마이신, 네오마이신 유사체 G418, 하이그로마이신, 퓨로마이신 및 블라스티시딘이다. 이러한 선택가능한 마커가 포유동물 숙주 세포로 성공적으로 전달될 때, 형질전환된 포유동물 숙주 세포는 선택적 압력하에 놓이면 생존할 수 있다. 다른 마커의 예는 예를 들어 *E. coli* lacZ 유전자, 녹색 형광 단백질 (GFP) 및 루시퍼라제를 포함한다. 또한, 발현 벡터는 발현된 폴리펩타이드의 조작 또는 검출 (예를 들어, 정제 또는 국소화)을 용이하게 하도록 설계된 태그 (tag) 서열을 포함할 수 있다. GFP, 글루타티온 S-트랜스퍼라제 (GST), 폴리히스티딘, c-myc, 헤마글루티닌 또는 FLAG™ 태그 (Kodak; 코네티컷주 뉴 헤이번 소재) 서열과 같은 태그 서열은 전형적으로 인코딩된 폴리펩타이드와의 융합으로 발현된다. 이러한 태그는 카르복실 또는 아미노 말단을 포함하여 폴리펩타이드 내의 어느 곳에나 삽입될 수 있다.

[0217] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질은 펩타이드 결합에 의해 연결된 둘 이상의 아미노산을 의미하기 위해 광범위하게 사용된다. 단백질, 펩타이드 및 폴리펩타이드는 또한 아미노산 서열을 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 용어 폴리펩타이드는 분자를 포함하는 특정 크기 또는 아미노산의 수를 제안하기 위해 본 명세서에서 사용되지 않으며 본 발명의 펩타이드는 최대 여러 아미노산 잔기 이상을 함유할 수 있다는 것을 인식해야 한다. 전체적으로 사용되는 바와 같이, 대상체는 척추 동물, 보다 구체적으로 포유류 (예를 들어, 인간, 말, 고양이,개, 소, 돼지, 양, 염소, 마우스, 토끼, 랫트 및 기니피그), 새, 파충류, 양서류, 물고기 및 기타 동물일 수 있다. 본 용어는 특정 연령이나 성별을 나타내지 않는다. 따라서 남성이든 여성이든 성인 및 신생아 대상체가 포함되는 것으로 의도된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 환자 또는 대상체는 상호교환적으로 사용될 수 있고 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)가 있는 대상체를 지칭할 수 있다. 용어 환자 또는 대상체는 인간 및 수의학 대상체를 포함한다.

[0218] 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 대상체는 질환 또는 장애에 유전적으로 소인이 있을 수 있으며, 예를 들어, 가족력이 있거나 질환 또는 장애를 유발하는 유전자에 돌연변이가 있거나, 질환 또는 장애의 조기 징후 또는 증상을 나타낼 수 있다. 현재 질환 또는 장애가 있는 대상체는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 가지고 있고 질환 또는 장애로 진단되었을 수 있다.

[0219] 본 명세서에 기재된 방법 및 제제는 예방적 및 치료적 치료 둘 모두에 유용하다. 예방적 사용을 위해, 본 명세서에 기재된 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 키메라 핵산 서열의 치료적으로 유효량은 발병 이전 (예를 들어, 암 또는 염증의 명백한 징후 전) 또는 조기 발병 동안 (예를 들어, 암 또는 염증의 조기 징후 및 증상 시)에 대상체에게 투여된다. 예방적 투여는 암이나 염증의 증상이 나타나기 전 며칠에서 몇 년 동안 발생할 수 있다. 예를 들어, 암에 대한 유전적 소인이 있는 것으로 진단된 대상체의 예방적 치료에 예방적 투여가 사용될 수 있다. 치료적 치료는 암 또는 염증 (예를 들어, 자가면역 질환)의 진단 또는 발생 후 본 명세서에 기재된 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열의 치료적으로 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 예방적 사용은 또한 염증이 예상되는 환자가 치료, 예를 들어, 화학요법을 받고 있는 경우에도 적용할 수 있다.

[0220] 본 명세서에 교시된 방법에 따르면, 대상체에게 유효량의 제제 (예를 들어, 키메라 폴리펩타이드)가 투여된다. 용어 유효량 및 유효한 복용량은 상호교환적으로 사용된다. 용어 유효량은 원하는 생리적 반응을 생성하는 데 필요한 임의의 양으로 정의된다. 제제를 투여하기 위한 유효량 및 일정은 경험적으로 결정될 수 있으며, 이러한 결정을 내리는 것은 당업계의 기술 내에 있다. 투여를 위한 복용량 범위는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상이 영향을 받는 (예를 들어, 감소되거나 지연되는) 원하는 효과를 생성하기에 충분히 큰 범위이다. 복용량은 원하지 않는 교차-반응, 아나필락시스 반응 등과 같은 실질적인 부작용을 유발할 정도로 커서는 안된다. 일반적으로 복용량은 연령, 병태, 성별, 질환 유형, 질환 또는 장애의 정도, 투여 경로 또는 다른 약물이 요법에 포함되는지 여부에 따라 달라질 수 있고, 당업자에 의해 결정될 수 있다. 복용량은 임의의 금기 사항이 있는 경우 개별 의사에 의해 조정될 수 있다. 복용량은 다양할 수 있고 하루 또는 며칠 동안 매일 하나 이상의 복용으로 투여될 수 있다. 주어진 부류의 의약품에 대한 적절한 복용량에 대한 지침은 문헌에서 찾아 볼 수 있다.

[0221] 본 명세서에 사용된 용어 치료, 치료하다 또는 치료하는은 질환 또는 병태의 효과 또는 질환 또는 병태의 증상을 감소시키는 방법을 지칭한다. 따라서, 개시된 방법에서 치료는 확립된 질환 또는 병태의 중증도 또는 질환 또는 병태의 증상에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 질환을 치료하는 방법은 대조군과 비교하여 대상체에서 질환의 하나 이상의 증상에서 10% 감소가 있는 경우 치료인 것으로 간주된다. 따라서 감소는 선천성 또는 대조군 수준에 비하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 10%에서 100% 사이의 임의의 백분율 감소일 수 있다. 치료가 반드시 질환, 병태 또는 질환이나 병태의 증상의 치유 또는 완전한 절제를 지칭하는 것은 아니라는 것이 이해된다.

[0222] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 질환 또는 장애를 예방하다, 예방하는 및 예방은, 예를 들어, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병 또는 악화를 억제하거나 지연시키는, 대상체가 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 나타내기 시작하는 시간 전 또는 대략 동시에 일어나는, 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열의 투여인, 작용을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 완화, 감소 또는 억제에 대한 언급은 대조군 수준과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 변화를 포함한다. 이러한 용어는 완전한 제거를 포함할 수 있지만 반드시 포함하지는 않는다.

[0223] IL2Rβγ에 비해 IL2Rαβγ에 대해 선택적 IL-2 변이체가 개발되었다 (Shanafelt, A.B., 등, 2000, Nat Biotechnol. 18:1197-202; Cassell, D.J, 등, 2002, Curr Pharm Des., 8:2171-83). 이들 변이체는 IL2RB에 대한 이의 친화성을 감소시키는 아미노산 치환을 가진다. IL-2는 IL2RG에 대해 검출 불가능한 친화성을 갖기 때문에, 이들 변이체는 결과적으로 IL2Rβγ 수용체 복합체에 대한 감소된 친화성 및 IL2Rβγ-발현 세포를 활성화하는 감소된 능력을 갖지만, IL2RA에 결합하는 능력과 IL2Rαβγ 수용체 복합체에 결합하고 활성화하는 능력을 보유한다.

[0224] 이들 변이체 중 하나인, IL2/N88R (Bay 50-4798)은 IL2Rβγ-발현 NK 세포가 독성에 대한 주요 기여자이라는 가설에 근거하여 면역계 자극제로서 IL-2의 저-독성 버전으로 임상적으로 시험되었다. Bay 50-4798은 NK 세포에 비해 활성화된 T 세포의 증식을 선택적으로 자극하는 것으로 나타났고, 암 환자 (Margolin, K., 등, 2007, Clin Cancer Res., 13:3312-9) 및 HIV 환자 (Davey, R.T., 등, 2008, J Interferon Cytokine Res., 28:89-100)에서 단계 I/II 임상 시험에서 평가되었다. 이들 임상 시험은 Bay 50-4798이 알데스류킨보다 훨씬 더 안전하고 더 내성일 수 있다는 것을 나타냈고, 또한 Treg 세포에 풍부한 세포 모집단인, CD4+CD25+ T 세포의 수준을 증가시켰다는 것을 나타냈다. 이들 시험에 이어, 해당 분야에서의 연구는 Treg 세포의 동일성을 보다 완전히 확립하였고 Treg 세포가 IL2Rαβγ를 선택적으로 발현한다는 것을 입증했다 (Malek, T. R., 등, 2010, Immunity, 33:153-65에서 검토됨).

[0225] 또한, 천연 I1-2에 비해 CD25 사슬에 대한 친화성을 선택적으로 변경하는 돌연변이체가 제조될 수 있다.

[0226] IL-2는 일반적으로 IL-2R 복합체 또는 IL-2Rα 서브유닛에 상응하는 야생형 IL-2 또는 현재 이용 가능한 돌연변이체 (위치 125에서 시스테인 잔기가 세린 잔기로 대체되기 때문에, C125S라고 함)의 것과 다른 친화성으로 특이적으로 결합하는 돌연변이체를 생산하도록 조작될 수 있다.

[0227] 따라서, 본 발명은 야생형 IL-2와 적어도 80% 동일한 (예를 들어, 85, 87, 90, 95, 97, 98, 또는 99% 동일) 아미노산 서열을 포함하는 돌연변이체 인터류킨-2 (IL-2*) 폴리펩타이드를 특징으로 하고, WT IL-2와 비교하여 이량체 IL-2 수용체에 비해 IL-2 삼량체 수용체에 더 높게 결합한다. 전형적으로, 뮤테인은 또한 야생형 IL-2가 IL-2Rα에 결합하는 친화성보다 더 큰 친화성으로 IL-2 수용체 α 서브유닛 (IL-2Rα)에 결합할 것이다. 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드 내의 아미노산 서열은 보존적 또는 비-보존적 치환으로 간주될 수 있는 하나 이상의 아

미노산 치환을 함유 (또는 단지 함유)하기 때문에 서열 번호: 1 (UniProtKB 수탁 번호 P60568)과 다를 수 있다. 비-자연적으로 발생하는 아미노산이 또한 포함될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 잔기의 함유 및 추가 및/또는 결실로 인해 서열 번호: 1 ("참조" 서열로 간주될 수 있음)과 다를 수 있다. 보다 구체적으로, 아미노산 서열은 서열 번호: 1의 다음 위치 중 적어도 하나의 돌연변이로 인해 서열 번호: 1의 것과 다를 수 있다: 1, 4, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 26, 29, 30, 31, 35, 37, 46, 48, 49, 54, 61, 64, 67, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 79, 88, 89, 90, 92, 99, 101, 103, 114, 125, 128, 또는 133 (또는 이의 조합). 언급된 바와 같이, 위치 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 11개 이상 (최대 모두를 포함함)일 수 있지만, 이들 위치 중 적어도 하나가 변경될 수 있다. 예를 들어, 아미노산 서열은 위치 69와 74 그리고 추가로 위치 30, 35 및 128 중 하나 이상에서 서열 번호: 1과 상이할 수 있다. 아미노산 서열은 또한 다음의 위치 세트 중 하나에서 (참고로 본원에 포함된, US 7569215에 개시된 바와 같이) 서열 번호: 2와 상이할 수 있다: (a) 위치 64, 69 및 74; (b) 위치 69, 74 및 101; (c) 위치 69, 74 및 128; (d) 위치 30, 69, 74 및 103; (e) 위치 49, 69, 73 및 76; (f) 위치 69, 74, 101 및 133; (g) 위치 30, 69, 74 및 128; (h) 위치 69, 74, 88 및 99; (i) 위치 30, 69, 74 및 128; (j) 위치 9, 11, 35, 69 및 74; (k) 위치 1, 46, 49, 61, 69 및 79; (l) 위치 48, 68, 71, 90, 103 및 114; (m) 위치 4, 10, 11, 69, 74, 88 및 133; (n) 위치 15, 30 31, 35, 48, 69, 74 및 92; (O) 위치 30, 68, 69, 71, 74, 75, 76 및 90; (p) 위치 30, 31, 37, 69, 73, 74, 79 및 128; (q) 위치 26, 29, 30, 54, 67, 69, 74 및 92; (r) 위치 8, 13, 26, 30, 35, 37, 69, 74 및 92; 및 (s) 위치 29, 31, 35, 37, 48, 69, 71, 74, 88 및 89. 이들 위치에서의 돌연변이 이외에, 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 그렇지 않으면 서열 번호: 1과 동일할 수 있다. 특정 치환과 관련하여, 아미노산 서열은 다음의 돌연변이 중 하나 이상을 가지기 때문에 서열 번호: 1과 상이할 수 있다: A1T, S4P, K8R, K9T, T10A, Q11R, Q13R, E15K, N26D, N29S, N30S, N30D, N30T, Y31H, Y31C, K35R, T37A, T37R, M46L, K48E, K49R, K49E, K54R, E61D, K64R, E67G, E68D, V69A, N71T, N71A, N71R, A73V, Q74P, S75P, K76E, K76R, H79R, N88D, I89V, N90H, I92T, S99P, T101A, F103S, I114V, I128T, I128A, T133A, 또는 T133N. 본 발명자들의 명명법은 과학 문헌의 명명법과 일치하며, 여기서 야생형 또는 참조 서열에서 아미노산의 단일 문자 코드 다음에 서열 내 그 위치가 뒤따르고 그 다음에 아미노산이 대체되는 아미노산의 단일 문자 코드가 따른다. 따라서 A1T는 알라닌 잔기 위치 1의 트레오닌으로의 치환을 지정한다. 본 발명의 범위 내의 다른 돌연변이체 폴리펩타이드는 V69 (예를 들어, A) 및 Q74 (예를 들어, P)에서 치환을 갖는 서열 번호: 2의 돌연변이체를 포함하는 것들을 포함한다. 예를 들어, 아미노산 서열은 서열 번호: 2에 대해 다음의 돌연변이 세트 중 하나를 포함할 수 있다: (a) K64R, V69A, 및 Q74P; (b) V69A, Q74P, 및 T101A; (c) V69A, Q74P, 및 I128T; (d) N30D, V69A, Q74P, 및 F103S; (e) K49E, V69A, A73V, 및 K76E; (f) V69A, Q74P, T101A, 및 T133N; (g) N30S, V69A, Q74P, 및 I128A; (h) V69A, Q74P, N88D, 및 S99P; (i) N30S, V69A, Q74P, 및 I128T; (j) K9T, Q11R, K35R, V69A, 및 Q74P; (k) A1T, M46L, K49R, E61D, V69A, 및 H79R; (l) K48E, E68D, N71T, N90H, F103S, 및 I114V; (m) S4P, T10A, Q11R, V69A, Q74P, N88D, 및 T133A; (n) E15K, N30S Y31H, K35R, K48E, V69A, Q74P, 및 I92T; (o) N30S, E68D, V69A, N71A, Q74P, S75P, K76R, 및 N90H; (p) N30S, Y31C, T37A, V69A, A73V, Q74P, H79R, 및 I128T; (q) N26D, N29S, N30S, K54R, E67G, V69A, Q74P, 및 I92T; (r) K8R, Q13R, N26D, N30T, K35R, T37R, V69A, Q74P, 및 I92T; 및 (s) N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D, 및 I89V. 서열 번호: 2는 US 7569215에 개시되어 있으며, 이것은 본 발명에서 사용될 수 있는 예시적인 IL-2 폴리펩타이드 서열로서 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0228] 위에서 언급된 바와 같이, 본 명세서에 개시된 임의의 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는 기술된 서열을 포함할 수 있으며; 이들은 또한 기술된 서열로 제한될 수 있고 그렇지 않으면 서열 번호 1과 동일하다. 더욱이, 본 명세서에 기술된 임의의 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는 위치 125에서 시스테인 잔기의 또 다른 잔기 (예를 들어, 세린)로의 치환을 선택적으로 포함할 수 있고/있거나 서열 번호: 1의 위치 1에서 알라닌 잔기의 결실을 선택적으로 포함할 수 있다.

[0229] 본 명세서에 개시된 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 28 nM 미만 (예를 들어, 약 25 nM 미만; 약 5 nM 미만; 약 1 nM; 약 500 pM 미만; 또는 약 100 pM 미만)의 K_d로 IL-2Rα 서브유닛에 결합할 수 있다. 보다 구체적으로, 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는 1.0 nM 미만 (예를 들어, 약 0.8, 0.6, 0.4 또는 0.2 nM)의 친화성 평형 상수를 가질 수 있다. 친화성은 또한 IL-2Rα 서브유닛 또는 IL-2 수용체 복합체 (예를 들어, 세포의 표면에 발현된 복합체 또는 그렇지 않으면 막 결합된 복합체)로부터의 상대적 해리 속도로 표현될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는, 예를 들어 IL-2Rα로부터 야생형 폴리펩타이드 또는 IL-2 기반 치료제, 예를 들어 IL-2*에 비해 감소된 속도로 해리될 수 있다. 대안적으로, 친화성은 IL-2* 폴리펩타이드가 예를 들어 IL-2R을 발

현하는 세포의 표면에서 지속되는 시간 또는 평균 시간으로 특징화될 수 있다. 예를 들어, IL-2* 폴리펩타이드는 적어도 약 2, 5, 10, 50, 100 또는 250시간 (또는 그 이상) 동안 수용체에 지속될 수 있다.

[0230] 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있거나, 이와 함께 사용될 수 있거나, 그 제조에 사용될 수 있거나, 그의 생성물인 물질, 조성물 및 성분이 개시된다. 이들 및 다른 물질이 본 명세서에 개시되고, 이들 물질의 조합, 서브세트, 상호작용, 그룹 등이 개시될 때, 이들 화합물의 각각의 다양한 개별 및 집합적 조합 및 순열의 특정 참조는 명시적으로 개시되지 않을 수 있고, 각각은 본 명세서에서 구체적으로 고려되고 설명된다는 것이 이해된다. 예를 들어, 방법이 개시되고 논의되고 방법을 포함하여 다수의 분자에 대해 이루어질 수 있는 다수의 변형이 논의되는 경우, 방법의 각각 및 모든 조합 및 순열, 그리고 가능한 변형은 구체적으로 반대로 표시되지 않는 한 구체적으로 고려된다. 마찬가지로, 이들의 임의의 서브세트 또는 조합이 또한 구체적으로 고려되고 개시된다. 이 개념은 개시된 조성물을 사용하는 방법의 단계를 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 개시내용의 모든 양태에 적용된다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가 단계가 있는 경우, 이들 추가 단계의 각각은 개시된 방법의 임의의 특정 방법 단계 또는 방법 단계의 조합으로 수행될 수 있고, 각각의 이러한 조합 또는 조합의 서브세트가 구체적으로 고려되고 공개된 것으로 간주되어야 한다는 것이 이해된다.

[0231] 본 명세서에 인용된 간행물 및 이들이 인용된 자료는 그 전체가 본 명세서에 구체적으로 참고로 포함된다.

[0232] **실시예**

[0233] 다음은 본 발명의 방법 및 조성물의 예이다. 본 명세서에 제공된 일반적인 설명이 주어지면 다양한 다른 실시형태가 실시될 수 있다는 것이 이해된다.

[0234] **실시예 1:** ELISA에 의한 융합 단백질에서 IL-2, IL-2 뮤테인, IL-2Rα 및 IL-2Rɣ의 검출

[0235] IL-2 뮤테인은 상업적으로 이용 가능한 항체, 예를 들어 항-IL-2 단일클론 (JES6-1A12) (BD Pharmingen; 캘리포니아주 산호세 소재)으로 검출된다. 양성 대조군은 단일클론 항체가 사이토카인 또는 뮤테인을 인식하는지 여부를 나타내는 데 사용된다. IL-2Rα 및 IL-2Rɣ 사슬에 대한 항체가 또한 사용된다. 96-웰 플레이트의 웰은 PBS에서 항체 (2.5 μg/ml)로 코팅된다. 0.2% Tween®20 (PBS-M-Tw)을 갖는 PBS에서 5% 무지방 밀크로 웰을 차단하고 융합 단백질을 37℃에서 1-2시간 동안 첨가한다. 세정 후, 항-IL-2 비오틴-표지된 항체, 예를 들어 JES5H4 (BD Pharmingen)를 첨가하고 결합은 Strepavidin HRP (Southern Biotechnology Associates; 앨라바마주 버밍엄 소재)를 사용하여 검출한다. ELISA 플레이트는 0.1M 시트레이트 pH 4.5 및 0.04% H_2O_2에 50μl O-페닐렌디아민 (OPD) (Sigma-Aldrich)을 추가하여 전개하고, 50μl/웰 2N H_2SO_4를 추가하여 중단시키고 490nm에서 흡광도를 판독하였다.

[0236] **실시예 2: MMP9 프로테아제에 의한 융합 단백질의 프로테아제 절단**

[0237] 당업자는 단백질 절단 분석을 설정하는 방법에 익숙할 것이다. 1xPBS pH 7.4에서 100ug의 단백질을 1ug 활성 MMP9 (Sigma 카탈로그 번호 SAE0078-50 또는 Enzo 카탈로그 BML-SE360)로 절단하고 최대 16시간 동안 실온에서 인큐베이션했다. 단리된 단백질은 연속적으로 기능 분석에 사용되거나 시험 전에 -80℃에 보관된다. 절단의 정도는 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 SDS PAGE에 의해 모니터링되었다. **도 10, 13, 18a, 18b, 24b, 24c 및 27a**에 도시된 바와 같이, MMP9 프로테아제에 의한 융합 단백질의 완전한 절단이 관찰된다.

[0238] **실시예 3: CTLL-2 분석**

[0239] CTLL2 세포 (ATCC)를 40mg/ml 인간 혈청 알부민 (HSA)이 있거나 없는 배양 배지에 500,000개 세포/웰의 농도로 현탁액에 플레이팅하고, 37℃ 및 5% CO_2에서 72시간 동안 일련의 재조합 hIL2 또는 활성화 가능한 hIL2 희석으로 자극하였다. 절단되지 않은 및 절단된 활성화 가능한 hIL2의 활성을 시험하였다. 절단된 활성화 가능한 hIL2는 활성 MMP9와의 인큐베이션에 의해 생성되었다. 세포 활성은 CellTiter-Glo (Promega) 발광-기반 세포 생존력 분석을 사용하여 평가하였다. 결과는 **도 8, 9 및 25**에 도시되어 있다.

[0240] **실시예 4: IL-2/IL-2Rα/IL-2Rɣ 키메라 폴리펩타이드의 프로테아제 절단은 항체 및 생물학적으로 활성인 IL-2 뮤테인에 대한 증가된 접근성을 초래한다**

[0241] IL-2 뮤테인 융합 단백질은 프로테아제, 예를 들어 PSA로 절단 전후에 생화학적으로 특징화된다. 면역블롯 분석은 융합 단백질이 PSA에 의해 절단될 수 있고 PSA로 샘플을 처리한 후 항-IL-2 항체와 반응성인 대략 20kDa의 예측된 저 분자량 절단 생성물의 강도가 증가함을 보여줄 것이다. 절단의 정도는 PSA의 양뿐만 아니라 인큐베이션의 시간에 의존한다. 흥미롭게도, ELISA에 의한 PSA 처리 전후에 융합 단백질이 분석될 때, PSA 절단 후 IL-2

의 분명한 양이 증가하는 것으로 나타났다. 이 실험에서, 이 샌드위치 ELISA를 사용하여 검출된 IL-2의 분명한 양에서의 대략 2 또는 4-배 증가가 작제물에 따라 있어, 이는 항체 결합이 손상되지 않은 융합 단백질에서 부분적으로 방해를 받고 있음을 시사한다. 동일한 샘플의 분취량은 또한 성장 및 생존을 위해 IL-2가 필요한 CTLL-2 세포주를 사용하여 PSA 처리 후 분석되고 비색 MTT 분석을 사용하여 세포의 생존력을 확인할 수 있다. 이 분석에서 상층액을 더 많이 희석할수록 생물학적으로 활성인 IL-2를 더 많이 함유하고, PSA 절단 후 생물학적으로 활성인 IL-2의 양이 증가한다. IL-2 뮤테인 증가의 양은 PSA 절단 후 항-IL-2 항체와 반응성인 대략 20kDa의 예측된 저 분자량 절단 단편에서의 증가, 항체 접근성에서의 증가, 및 가장 중요하게는, 생물학적으로 활성인 IL-2 뮤테인의 양에서의 증가가 있다는 것을 제시할 것이다.

[0242] **실시예 5. 프로테아제 활성화된 융합 단백질의 *생체내* 전달은 감소된 종양 성장을 초래한다**

[0243] 키메라 폴리펩타이드는 *생체내* 생물학적 효과를 가질 수 있는지 여부를 확인하기 위해 검사된다. 이들 실험을 위해 복강내로 주사된 종양 세포가, 장막에서 발견된 일련의 조직화된 면역 응집체인, 유백색 반점에 신속하고 우선적으로 부착하고 초기에 성장하는 시스템이 사용된다 (Gerber 등, Am. J. Pathol. 169:1739-52 (2006)). 이 시스템은 융합 단백질이 복강내로 여러 번 전달될 수 있고 해리된 장막의 세포를 검사하여 종양 성장을 분석할 수 있기 때문에 융합 단백질 치료가 종양 성장에 미치는 영향을 검사하는 편리한 방법을 제공한다. 이들 실험을 위해 *시험관내* MMP2와 MMP9 둘 모두를 발현하는 빠르게 성장하는 종양 세포주인, 콜론 38 세포주를 사용할 수 있다. 장막의 조직은 일반적으로 상대적으로 적은 양의 MMP2 및 MMP9를 발현하지만 콜론 38 종양이 장막 상에 존재하면 MMP 수준이 증가한다. 이 종양 모델을 사용하여, 종양 성장에 영향을 미치는 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 능력을 조사한다. 콜론 38 세포를 복강내로 주사하여 1일 동안 부착 및 성장시키고 그 다음 복막내로 융합 단백질로 매일 치료한다. 7일째에 동물을 희생시키고 유세포 분석 및 콜로니-형성 분석을 사용하여 종양 성장에 대해 장막을 검사한다.

[0244] **실시예 6: CD20을 표적화하는 예시적인 활성화 가능한 IL2 단백질의 구축**

[0245] *활성화 가능한 IL2 도메인의 생성*

[0246] 종양 또는 종양 세포에 존재하는 CD20 폴리펩타이드에 결합할 수 있는 IL-2 폴리펩타이드는 다음과 같이 생산된다. (1) IFNg 폴리펩타이드 서열을 인코딩하고 (2) 하나 이상의 폴리펩타이드 링커인: 핵산 서열을 함유하는 핵산이 생성된다. 활성화 가능한 인터류킨 플라스미드 작제물은 선택적인 Flag, His 또는 기타 친화성 태그를 가질 수 있고 HEK293 또는 기타 적합한 인간 또는 포유동물 세포주 안으로 전기천공되고 정제된다. 검증 분석은 프로테아제의 존재하에서 IFNg 자극에 반응성인 T 세포를 사용하는 T 세포 활성화 분석을 포함한다.

[0247] *scFv CD20 결합 도메인의 생성*

[0248] CD20은 B-림프구에 존재하는 세포 표면 단백질 중 하나이다. CD20 항원은 B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL)의 90% 이상에 있는 것을 포함하여 정상 및 악성 사전-B 및 성숙 B 림프구에서 발견된다. 항원은 조혈 줄기 세포, 활성화된 B 림프구 (혈장 세포) 및 정상 조직에는 없다. 이와 같이, 주로 뮤린 기원의 몇 가지 항체가 설명되었다: 1F5, 2B8/C2B8, 2H7 및 1H4.

[0249] 따라서 인간 또는 인간화된 항-CD20 항체는 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 CD20 결합 도메인에 대한 scFv 서열을 생성하는 데 사용된다. 인간 또는 인간화된 VL 및 VH 도메인을 인코딩하는 DNA 서열이 수득되고, 작제물에 대한 코돈은 선택적으로 호모 사피엔스로부터 세포에서의 발현을 위해 최적화된다. VL 및 VH 도메인이 scFv에 나타나는 순서는 다양하고 (즉, VL-VH 또는 VH-VL 방향), "G4S" (서열 번호: 201) 또는 "G_4S" (서열 번호: 201) 서브유닛 $(G_4S)_3$ (서열 번호: 204)은 가변 도메인을 연결하여 scFv 도메인을 생성한다. 항-CD20 scFv 플라스미드 작제물은 선택적인 Flag, His 또는 기타 친화성 태그를 가질 수 있고, HEK293 또는 기타 적합한 인간 또는 포유동물 세포주 안으로 전기천공되고 정제된다. 검증 분석은 FACS에 의한 결합 분석, 프로티온 (Proteon)을 사용한 운동 분석 및 CD20-발현 세포의 염색을 포함한다.

[0250] *활성화 가능한 IL2 단백질을 암호화하는 DNA 발현 작제물의 클로닝*

[0251] 프로테아제 절단 부위 도메인을 갖는 활성화 가능한 IL2 작제물은 **도 11**에 도시된 바와 같이 조직화된 도메인과 함께, 항-CD20 scFv 도메인 및 혈청 반감기 연장 요소 (예를 들어, HSA 결합 펩타이드 또는 VH 도메인)와 조합하여 활성화 가능한 인터류킨 단백질을 구축하는 데 사용된다. CHO 세포에서 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 발현을 위해, 모든 단백질 도메인의 코딩 서열이 포유동물 발현 벡터 시스템 안으로 클로닝된다. 간단히 말해서, 펩타이드 링커 L1 및 L2와 함께 활성화 가능한 인터류킨 도메인, 혈청 반감기 연장 요소 및 CD20 결합

도메인을 인코딩하는 유전자 서열이 개별적으로 합성되고 서브클로닝된다. 생성된 작제물은 그 다음 CD20 결합 도메인 - L1 - IL2 서브유닛 1 - L2 - 프로테아제 절단 도메인 - L3 - IL2 서브유닛 2 - L4 - 항-CD20 scFv - L5 - 혈청 반감기 연장 요소의 순서로 함께 결찰되어 최종 작제물을 생성한다. 모든 발현 작제물은 각각 단백질 분비 및 정제를 용이하게 하기 위해 N-말단 신호 펩타이드 및 C-말단 헥사히스티딘 (6xHis)-태그 (서열 번호 205)에 대한 코딩 서열을 함유하도록 설계된다.

[0252] *안정적으로 형질감염된 CHO 세포에서 활성화 가능한 IL2 단백질의 발현*

[0253] CHO-K1 차이니즈 햄스터 난소 세포 (ATCC, CCL-61)의 유도체인 CHO 세포 발현 시스템 (Flp-In®, Life Technologies) (Kao and Puck, Proc. Natl. Acad Sci USA 1968;60(4):1275-81)이 사용된다. 부착 세포는 Life Technologies에서 제공하는 표준 세포 배양 프로토콜에 따라 계대배양된다.

[0254] 현탁액에서의 성장에 대한 적응을 위해, 세포를 조직 배양 플라스크에서 분리하고 무-혈청 배지에 넣는다. 현탁액-적응된 세포는 10% DMSO를 갖는 배지에서 동결보존된다.

[0255] 분비된 활성화 가능한 인터류킨 단백질을 안정적으로 발현하는 재조합 CHO 세포주는 현탁액-적응된 세포의 형질감염에 의해 생성된다. 항생제 하이그로마이신 B로 선택 동안 생존 세포 밀도는 일주일에 두 번 측정하고 세포를 원심분리하고 $0.1x10^6$ 생존 세포/mL의 최대 밀도로 신선한 선택 배지에 재현탁한다. 활성화 가능한 인터류킨 단백질을 안정적으로 발현하는 세포 풀은 세포가 진탕 플라스크에서 표준 배양 배지로 옮겨지는 시점에서 2-3주의 선택 후 회수된다. 재조합 분비된 단백질의 발현은 단백질 겔 전기영동 또는 유세포 분석을 수행함에 의해 확인된다. 안정한 세포 풀은 DMSO 함유 배지에서 동결보존된다.

[0256] 활성화 가능한 IL2 단백질은 세포 배양 상청액 안으로 분비에 의해 안정적으로 형질감염된 CHO 세포주의 10-일 유가 배양에서 생산된다. 세포 배양 상청액은 전형적으로 >75%의 배양 생존력에서 10일 후에 수확된다. 이틀에 한 번씩 생산 배양물에서 샘플을 수집하고 세포 밀도와 생존력이 평가된다. 수확 일에 세포 배양 상청액은 추가 사용 전에 원심분리 및 진공 여과에 의해 깨끗하게 된다.

[0257] 세포 배양 상청액에서 단백질 발현 역가 및 생성물 완전성은 SDS-PAGE에 의해 분석된다.

[0258] *활성화 가능한 IL2 단백질의 정제*

[0259] 활성화 가능한 IL2 단백질은 2-단계 절차로 CHO 세포 배양 상청액으로부터 정제된다. 작제물은 제1 단계에서 친화성 크로마토그래피를 거친 다음 제2 단계에서 Superdex 200에 대한 분취 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 거친다. 샘플은 완충액-교환되고 한외여과에 의해 >1 mg/mL의 전형적인 농도로 농축된다. 최종 샘플의 순도와 균질성 (전형적으로 >90%)은 환원 및 비-환원 조건하에서 SDS PAGE에 의해 평가된 다음, 각각 항-HSA 또는 항이디오타입 항체를 사용한 면역 블롯팅뿐만 아니라 분석적 SEC가 이어진다. 정제된 단백질은 사용시까지 -80℃에서 분취액으로 저장된다.

[0260] **실시예 7: 유세포 분석에 의한 항원 친화성의 결정**

[0261] 실시예 1의 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 인간 $CD20^+$ 세포 및 사이노몰구스 $CD20^+$ 세포에 대한 결합 친화성에 대해 테스트된다.

[0262] $CD20^+$ 세포는 실시예 1의 활성화 가능한 인터류킨 단백질 및 적어도 하나의 프로테아제의 연속 희석액 100μL와 함께 인큐베이션된다. FACS 완충액으로 3회 세정한 후, 세포를 얼음에서 45분 동안 동일한 완충액에서 0.1mL의 10μg/mL 마우스 단일클론 항-이디오타입 항체와 함께 인큐베이션한다. 2차 세정 주기 후, 세포는 이전과 동일한 조건에서 0.1mL의 15μg/mL FITC-접합 염소 항-마우스 IgG 항체와 함께 인큐베이션된다. 대조군으로서, 세포는 활성화 가능한 IL2 단백질 없이 항-His IgG에 이어 FITC-접합 염소 항-마우스 IgG 항체로 인큐베이션된다. 그 다음 세포를 다시 세정하고 죽은 세포를 제거하기 위해 2μg/mL 프로피듐 요오드화물 (PI)을 함유하는 0.2mL의 FACS 완충액에 재현탁시켰다. $1x10^4$ 살아있는 세포의 형광은 MXP 소프트웨어를 사용하는 Beckman-Coulter FC500 MPL 유세포 분석기 (Beckman-Coulter, 독일 크레펠트 소재) 또는 Incyte 소프트웨어를 사용하는 Millipore Guava EasyCyte 유세포 분석기 (Merck Millipore, 독일 슈발바흐 소재)를 사용하여 측정된다. 세포 샘플의 평균 형광 강도는 CXP 소프트웨어 (Beckman-Coulter, 독일 크레펠트 소재) 또는 Incyte 소프트웨어 (Merck Millipore, 독일 슈발바흐 소재)를 사용하여 계산된다. 2차 및 3차 시약으로만 염색된 세포의 형광 강도 값을 뺀 후 값은 GraphPad Prism (Window용 버전 6.00, GraphPad Software, 미국 캘리포니아주 라호라 소재)의

단일-사이트 결합 (쌍곡선)에 대한 방정식으로 K_D 값을 계산하는 데 사용된다.

[0263] CD20 결합 및 교차반응성은 인간 $CD20^+$ 종양 세포주에서 평가된다. 교차반응성의 K_D 비율은 재조합 인간 또는 재조합 사이노몰구스 항원을 발현하는 CHO 세포주에서 결정된 K_D 값을 사용하여 계산된다.

[0264] **실시예 8: 세포독성 분석**

[0265] 실시예 1의 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 $CD20^+$ 표적 세포에 대한 면역 반응의 매개에 대해 *시험관내*에서 평가된다.

[0266] 형광 표지된 $CD20^+$ REC-1 세포 (맨틀 세포 림프종 세포주, ATCC CRL-3004)는 무작위 공여자의 분리된 PBMC 또는 이펙터 세포로서 CB15 T-세포 (표준화된 T-세포주)와 함께 실시예 5의 활성화 가능한 IL2 단백질 및 하나 이상의 프로테아제의 존재에서 인큐베이션된다. 가습된 인큐베이터에서 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, 표적 세포에서 상청액으로의 형광 염료 방출을 분광형광계에서 측정한다. 실시예 1의 활성화 가능한 IL2 단백질 없이 인큐베이션된 표적 세포 및 인큐베이션의 말기에 사포닌의 첨가에 의해 완전히 용해된 표적 세포는 각각 음성 및 양성 대조군으로 작용한다.

[0267] 측정된 잔존 살아있는 표적 세포를 기반으로, 특정 세포 용해 퍼센트는 다음 공식에 따라 계산된다: [1-(살아있는 표적의 $수_{(샘플)}$/살아있는 표적의 $수_{(자발적)}$)] x 100%. 시그모이달 용량 반응 곡선 및 EC_{50} 값은 GraphPad 소프트웨어를 사용하여 비-선형 회귀/4-파라미터 로지스틱 적합에 의해 계산된다. 주어진 항체 농도에 대해 얻어진 용해 값은 Prism 소프트웨어를 사용하여 4개 파라미터 로지스틱 적합 분석에 의해 시그모이달 용량-반응 곡선을 계산하는 데 사용된다.

[0268] **실시예 9: 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 약동학**

[0269] 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 동물 연구에서 반감기 제거에 대해 평가된다.

[0270] 활성화 가능한 IL2 단백질은 복재 정맥에 0.5mg/kg 볼루스 주사로 사이노몰구스 원숭이에게 투여된다. 또 다른 사이노몰구스 원숭이 그룹은 비슷한 크기의 IL2 작제물을 투여받지만 혈청 반감기 연장 요소를 결한다. 제3 및 제4 그룹은 각각 혈청 반감기 연장 요소를 갖는 IL2 작제물과 CD20 및 혈청 반감기 연장 요소를 갖는 사이토카인을 투여받고, 둘 모두는 활성화 가능한 인터류킨 단백질과 크기가 비슷하다. 각 테스트 그룹은 5마리의 원숭이로 구성된다. 혈청 샘플은 지정된 시점에서 취해져 연속적으로 희석되고, 단백질의 농도는 CD20에 대한 결합 ELISA를 사용하여 결정된다.

[0271] 테스트 품목 혈장 농도를 사용하여 약동학적 분석을 수행한다. 각 테스트 품목에 대한 그룹 평균 혈장 데이터는 복용-후 시간에 대해 플롯팅될 때 다중-지수 프로파일을 따른다. 데이터는 분배 및 제거 단계에 대한 볼루스 유입 및 1차 속도 상수가 있는 표준 2-구획 모델에 적합하다. i.v. 투여에 대한 데이터의 최적 적합을 위한 일반 방정식은 다음과 같다: $c(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$, 여기서 c(t)는 시간 t에서의 혈장 농도이고, A와 B는 Y-축의 절편이고, α와 β는 각각 분포 및 제거 단계에 대한 명백한 1차 속도 상수이다. α-단계는 청소의 초기 단계이고 동물의 모든 세포 외액으로 단백질의 분포를 반영하는 반면, 붕괴 곡선의 제2 또는 β-단계 부분은 진정한 혈장 청소를 나타낸다. 이러한 방정식을 적합화하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, $A = D/V(\alpha - k21)/(\alpha-\beta)$, $B = D/V(\beta-k21)/(\alpha-\beta)$, α와 β (α>β인 경우)는 이차 방정식: $r^2+(k12+k21+k10)r+k21k10=0$의 근이며 V = 분포의 부피, k10 = 제거율, k12 = 구획 1에서 구획 2로의 이전 속도 및 k21 = 구획 2에서 구획 1로의 이전 속도, 및 D = 투여된 용량의 추정된 매개변수를 사용한다.

[0272] 데이터 분석: 농도 대 시간 프로파일의 그래프는 KaleidaGraph (KaleidaGraph™ V. 3.09 Copyright 1986-1997. Synergy Software. 펜실베이니아주 레딩 소재)를 사용하여 작성된다. 보고 가능 (LTR) 미만으로 보고된 값은 PK 분석에 포함되지 않고 그래픽으로 표시되지 않는다. 약동학적 매개변수는 WinNonlin 소프트웨어 (WinNonlin® Professional V. 3.1 WinNonlin™ Copyright 1998-1999. Pharsight Corporation. 캘리포니아주 마운틴뷰 소재)를 사용한 구획 분석에 의해 결정된다. 약동학적 파라미터는 Ritschel W A 및 Kearns G L, 1999, IN: *Handbook Of Basic Pharmacokinetics Including Clinical Applications*, 5th edition, American Pharmaceutical Assoc., Washington, D.C에 설명된 바와 같이 계산된다.

[0273] 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 혈청 반감기 연장 요소를 결하는 단백질에 비해 제거 반감기에서

의 증가와 같은 약동학적 매개변수가 개선된 것으로 예상된다.

[0274] **실시예 10: 이종이식 종양 모델**

[0275] 실시예 5의 활성화 가능한 IL2 단백질은 이종이식 모델에서 평가된다.

[0276] 암컷 면역-결핍 NOD/scid 마우스를 치사-아래로 조사 (2 Gy)하고 오른쪽 등쪽 옆구리에 $4x10^6$ Ramos RA1 세포를 피하로 접종한다. 종양이 100 내지 200mm^3에 도달하면 동물을 3개의 처리 그룹으로 할당한다. 그룹 2 및 3 (각각 8마리 동물)은 $1.5x10^7$ 활성화된 인간 T-세포를 복강내로 주사한다. 3일 후, 그룹 3의 동물은 실시예 1의 50 ㎍ 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 총 9회 정맥 내 용량 (qdx9d)으로 후속 처리된다. 그룹 1과 2는 단지 비히클으로 처리된다. 체중과 종양 부피는 30일 동안 측정된다.

[0277] 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질로 처리된 동물은 각각의 비히클-처리된 대조군에 비해 종양 성장에서 통계적으로 유의한 지연이 있을 것으로 예상된다.

[0278] 본 발명의 바람직한 실시형태가 본 명세서에 도시되고 설명되었지만, 이러한 실시형태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이제 본 발명에서 벗어나지 않고 다양한 변형, 변경 및 치환이 당업자에게 발생할 것이다. 본 명세서에 기술된 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음의 청구항은 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구항의 범주 내의 방법 및 구조와 그 균등물이 이에 의해 커버되는 것으로 의도된다.

[0279] **실시예 11: 마우스 IFNg WEHI 세포 생존 분석**

[0280] WEHI279 세포 (ATCC)를 1.5% 인간 혈청 알부민 (HSA)이 있거나 없는 배양 배지에 25,000 세포/웰의 농도로 현탁액에 도말하고 일련의 재조합 mIFNg 또는 유도성 mIFNg 희석으로 72시간 동안 37℃ 및 5% CO_2에서 자극했다. 절단되지 않은 및 절단된 유도성 mIFNg의 활성을 시험하였다. 절단된 유도성 mIFNg는 활성 MMP9와 함께 인큐베이션에 의해 생성되었다. CellTiter-Glo (Promega) 발광-기반 세포 생존력 분석을 사용하여 세포 생존을 평가했다. 절단된 유도성 mIFNg 분자에 대한 EC50 값은 절단되지 않은 유도성 mIFNg 분자보다 적어도 100배 더 강력했다. **도 16**에 도시된 바와 같이, 배양 배지가 인간 혈청 알부민을 함유하는 분석에서 더 큰 유도성이 나타났다.

[0281] **실시예 12: 마우스 IFNg B16 리포터 세포 분석**

[0282] B16-Blue IFNg 세포 (InvivoGen)를 1.5% 인간 혈청 알부민 (HSA)이 있거나 없는 배양 배지에 75,000 세포/웰의 농도로 도말하고 일련의 재조합 mIFNg 또는 유도성 mIFNg 희석으로 24시간 동안 37℃ 및 5% CO_2에서 자극했다. 절단되지 않은 및 절단된 유도성 mIFNg의 활성을 시험하였다. 절단된 유도성 mIFNg는 활성 MMP9와 함께 인큐베이션에 의해 생성되었다. 상청액을 수확하고, QUANTI-Blue 시약 (InvivoGen)을 추가하고 37℃에서 2시간 동안 인큐베이션하고 620nm에서 흡광도를 측정하여 SEAP 활성화를 평가했다. 결과는 **도 17, 19, 22, 23, 및 28**에 도시되어 있다. 이 실험은 B16-Blue IFNa/b 세포를 사용하는 IFNa 융합 단백질로 반복되었다. 절단된 유도성 mIFNa 분자에 대한 EC50 값은 절단되지 않은 유도성 mIFNa 분자보다 적어도 100배 더 강력했다. 결과는 **도 12**에 도시되어 있다.

[0283] **실시예 13. 프로테아제 활성화된 융합 단백질의 *생체내* 전달은 감소된 종양 성장을 초래한다**

[0284] 키메라 폴리펩타이드는 *생체내*에서 생물학적 효과를 가질 수 있는지 확인하기 위해 검사된다. 이들 실험을 위해 복강내로 주사된 종양 세포가, 장막에서 발견된 일련의 조직화된 면역 응집체인, 유백색 반점에 신속하고 우선적으로 부착하고 초기에 성장하는 시스템이 사용된다 (Gerber 등, Am. J. Pathol. 169:1739-52 (2006)). 이 시스템은 융합 단백질이 복강내로 여러 번 전달될 수 있고 해리된 장막의 세포를 검사하여 종양 성장을 분석할 수 있기 때문에 융합 단백질 치료가 종양 성장에 미치는 영향을 검사하는 편리한 방법을 제공한다. 이들 실험을 위해 *시험관내* MMP2와 MMP9 둘 모두를 발현하는 빠르게 성장하는 종양 세포주인, 콜론 38 세포주를 사용할 수 있다. 장막의 조직은 일반적으로 상대적으로 적은 양의 MMP2 및 MMP9를 발현하지만 콜론 38 종양이 장막 상에 존재하면 MMP 수준이 증가한다. 이 종양 모델을 사용하여, 종양 성장에 영향을 미치는 IFN 융합 단백질의 능력을 조사한다. 콜론 38 세포를 복강내로 주사하여 1일 동안 부착 및 성장시키고 그 다음 복막내로 융합 단백질로 매일 치료한다. 7일째에 동물을 희생시키고 유세포 분석 및 콜로니-형성 분석을 사용하여 종양 성장에 대해 장막을 검사한다.

[0285] **실시예 13b:** 키메라 폴리펩타이드를 시험하여 *생체내* 생물학적 효과를 결정하였다.

[0286] MMP9를 *실험실내*에서 발현하는 빠르게 성장하는 콜론 선암 세포주인, MC38 세포주를 사용하였다. 이 종양 모델을 사용하여 종양 성장에 영향을 미치는 IFNγ 융합 단백질의 능력을 조사했다. MC38 세포를 피하로 주사하고, 10-14일 동안 성장시킨 다음 융합 단백질을 **도 21**에 표시된 수준으로 주 2회 복강내로 총 4회 투여하여 치료하였다. 비교자로서, 야생형 mIFNγ를 지시된 용량 수준에서, 5일 온/2일 오프의 일정으로 2주 동안 매일 2회 투여했다 (총 10회 복용). 종양 성장 및 체중은 2주 동안 주당 대략 2회 모니터링하였다.

[0287] **실시예 14: CD20을 표적화하는 예시적인 IFNg 단백질의 구축**

[0288] 활성화 가능한 사이토카인 도메인의 생성

[0289] 종양 또는 종양 세포에 존재하는 CD20 폴리펩타이드에 결합할 수 있는 IFNg 폴리펩타이드는 다음과 같이 생산된다. (1) IFNg 폴리펩타이드 서열을 인코딩하고 (2) 하나 이상의 폴리펩타이드 링커인: 핵산 서열을 함유하는 핵산이 생성된다. 활성화 가능한 IFNg 플라스미드 작제물은 선택적인 Flag, His 또는 기타 친화성 태그를 가질 수 있고 HEK293 또는 기타 적합한 인간 또는 포유동물 세포주 안으로 전기천공되고 정제된다. 검증 분석은 프로테아제의 존재하에서 IFNg 자극에 반응성인 T 세포를 사용하는 T 세포 활성화 분석을 포함한다.

[0290] scFv CD20 결합 도메인의 생성

[0291] CD20은 B-림프구에 존재하는 세포 표면 단백질 중 하나이다. CD20 항원은 B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL)의 90% 이상에 있는 것을 포함하여 정상 및 악성 사전-B 및 성숙 B 림프구에서 발견된다. 항원은 조혈 줄기 세포, 활성화된 B 림프구 (혈장 세포) 및 정상 조직에는 없다. 이와 같이, 주로 뮤린 기원의 몇 가지 항체가 설명되었다: 1F5, 2B8/C2B8, 2H7 및 1H4.

[0292] 따라서 인간 또는 인간화된 항-CD20 항체는 활성화 가능한 IFNg 단백질의 CD20 결합 도메인에 대한 scFv 서열을 생성하는 데 사용된다. 인간 또는 인간화된 VL 및 VH 도메인을 인코딩하는 DNA 서열이 수득되고, 작제물에 대한 코돈은 선택적으로 호모 사피엔스로부터 세포에서의 발현을 위해 최적화된다. VL 및 VH 도메인이 scFv에 나타나는 순서는 다양하고 (즉, VL-VH 또는 VH-VL 방향), "G4S" (서열 번호: 201) 또는 "G_4S" (서열 번호: 201) 서브유닛 $(G_4S)_3$ (서열 번호: 204)은 가변 도메인을 연결하여 scFv 도메인을 생성한다. 항-CD20 scFv 플라스미드 작제물은 선택적인 Flag, His 또는 기타 친화성 태그를 가질 수 있고, HEK293 또는 기타 적합한 인간 또는 포유동물 세포주 안으로 전기천공되고 정제된다. 검증 분석은 FACS에 의한 결합 분석, 프로티온을 사용한 운동 분석 및 CD20-발현 세포의 염색을 포함한다.

[0293] 활성화 가능한 IFNg 단백질을 암호화하는 DNA 발현 작제물의 클로닝

[0294] 프로테아제 절단 부위 도메인을 갖는 활성화 가능한 IFNg 작제물은 **도 14**에 도시된 바와 같이 조직화된 도메인과 함께, 항-CD20 scFv 도메인 및 혈청 반감기 연장 요소 (예를 들어, HSA 결합 펩타이드 또는 VH 도메인)와 조합하여 활성화 가능한 IFNg 단백질을 구축하는 데 사용된다. CHO 세포에서 활성화 가능한 IFNg 단백질의 발현을 위해, 모든 단백질 도메인의 코딩 서열이 포유동물 발현 벡터 시스템 안으로 클로닝된다. 간단히 말해서, 펩타이드 링커 L1 및 L2와 함께 활성화 가능한 IFNg 도메인, 혈청 반감기 연장 요소 및 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 유전자 서열이 개별적으로 합성되고 서브클로닝된다. 생성된 작제물은 그 다음 CD20 결합 도메인 – L1 – IFNg 서브유닛 1 – L2 – 프로테아제 절단 도메인 – L3 – IFNg 서브유닛2 – L4 – 항-CD20 scFv – L5 – 혈청 반감기 연장 요소의 순서로 함께 결찰되어 최종 작제물을 생성한다. 모든 발현 작제물은 각각 단백질 분비 및 정제를 용이하게 하기 위해 N-말단 신호 펩타이드 및 C-말단 헥사히스티딘 (6xHis)-태그 (서열 번호: 205)에 대한 코딩 서열을 함유하도록 설계된다.

[0295] 안정적으로 형질감염된 CHO 세포에서 활성화 가능한 IFNg 단백질의 발현

[0296] CHO-K1 차이니즈 햄스터 난소 세포 (ATCC, CCL-61)의 유도체인 CHO 세포 발현 시스템 (Flp-In®, Life Technologies) (Kao 및 Puck, Proc. Natl. Acad Sci USA 1968;60(4):1275-81)이 사용된다. 부착 세포는 Life Technologies에서 제공하는 표준 세포 배양 프로토콜에 따라 계대배양된다.

[0297] 현탁액에서의 성장에 대한 적응을 위해, 세포를 조직 배양 플라스크에서 분리하고 무-혈청 배지에 넣는다. 현탁액-적응된 세포는 10% DMSO를 갖는 배지에서 동결보존된다.

[0298] 분비된 활성화 가능한 IFNg 단백질을 안정적으로 발현하는 재조합 CHO 세포주는 현탁액-적응된 세포의 형질감염에 의해 생성된다. 항생제 하이그로마이신 B로 선택 동안 생존 세포 밀도는 일주일에 두 번 측정하고 세포를 원

심분리하고 $0.1x10^6$ 생존 세포/mL의 최대 밀도로 신선한 선택 배지에 재현탁한다. 활성화 가능한 IFNg 단백질을 안정적으로 발현하는 세포 풀은 세포가 진탕 플라스크에서 표준 배양 배지로 옮겨지는 시점에서 2-3주의 선택 후 회수된다. 재조합 분비된 단백질의 발현은 단백질 겔 전기영동 또는 유세포 분석을 수행함에 의해 확인된다. 안정한 세포 풀은 DMSO 함유 배지에서 동결보존된다.

[0299] 활성화 가능한 IFNg 단백질은 세포 배양 상청액 안으로 분비에 의해 안정적으로 형질감염된 CHO 세포주의 10-일 유가 배양에서 생산된다. 세포 배양 상청액은 전형적으로 >75%의 배양 생존력에서 10일 후에 수확된다. 이틀에 한 번씩 생산 배양물에서 샘플을 수집하고 세포 밀도와 생존력이 평가된다. 수확 일에 세포 배양 상청액은 추가 사용 전에 원심분리 및 진공 여과에 의해 깨끗하게 된다.

[0300] 세포 배양 상청액에서 단백질 발현 역가 및 생성물 완전성은 SDS-PAGE에 의해 분석된다.

[0301] 활성화 가능한 IFNg 단백질의 정제

[0302] 활성화 가능한 IFNg 단백질은 2-단계 절차로 CHO 세포 배양 상청액으로부터 정제된다. 작제물은 제1 단계에서 친화성 크로마토그래피를 거친 다음 제2 단계에서 Superdex 200에 대한 분취 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 거친다. 샘플은 완충액-교환되고 한외여과에 의해 >1 mg/mL의 전형적인 농도로 농축된다. 최종 샘플의 순도와 균질성 (전형적으로 >90%)은 환원 및 비-환원 조건하에서 SDS PAGE에 의해 평가된 다음, 각각 항-HSA 또는 항 이디오타입 항체를 사용한 면역 블롯팅뿐만 아니라 분석적 SEC가 이어진다. 정제된 단백질은 사용시까지 -80℃에서 분취액으로 저장된다.

[0303] **실시예 15: 유세포 분석에 의한 항원 친화성의 결정**

[0304] 실시예 1의 활성화 가능한 IFNg 단백질은 인간 $CD20^+$ 세포 및 사이노몰구스 $CD20^+$ 세포에 대한 결합 친화성에 대해 테스트된다.

[0305] $CD20^+$ 세포는 실시예 1의 활성화 가능한 IFNg 단백질 및 적어도 하나의 프로테아제의 연속 희석액 100 μL와 함께 인큐베이션된다. FACS 완충액으로 3회 세정한 후, 세포를 얼음에서 45분 동안 동일한 완충액에서 0.1mL의 10 μg/mL 마우스 단일클론 항-이디오타입 항체와 함께 인큐베이션한다. 2차 세정 주기 후, 세포는 이전과 동일한 조건에서 0.1mL의 15 μg/mL FITC-접합 염소 항-마우스 IgG 항체와 함께 인큐베이션된다. 대조군으로서, 세포는 활성화 가능한 IFNg 단백질 없이 항-His IgG에 이어 FITC-접합 염소 항-마우스 IgG 항체로 인큐베이션된다. 그 다음 세포를 다시 세정하고 죽은 세포를 제거하기 위해 2 μg/mL 프로피듐 요오드화물 (PI)을 함유하는 0.2 mL의 FACS 완충액에 재현탁시켰다. $1x10^4$ 살아있는 세포의 형광은 MXP 소프트웨어를 사용하는 Beckman-Coulter FC500 MPL 유세포 분석기 (Beckman-Coulter, 독일 크레펠트 소재) 또는 Incyte 소프트웨어를 사용하는 Millipore Guava EasyCyte 유세포 분석기 (Merck Millipore, 독일 슈발바흐 소재)를 사용하여 측정된다. 세포 샘플의 평균 형광 강도는 CXP 소프트웨어 (Beckman-Coulter, 독일 크레펠트 소재) 또는 Incyte 소프트웨어 (Merck Millipore, 독일 슈발바흐 소재)를 사용하여 계산된다. 2차 및 3차 시약으로만 염색된 세포의 형광 강도 값을 뺀 후 값은 GraphPad Prism (Window용 버전 6.00, GraphPad Software, 미국 캘리포니아주 라호라 소재)의 단일-사이트 결합 (쌍곡선)에 대한 방정식으로 K_D 값을 계산하는 데 사용된다.

[0306] CD20 결합 및 교차반응성은 인간 $CD20^+$ 종양 세포주에서 평가된다. 교차반응성의 K_D 비율은 재조합 인간 또는 재조합 사이노몰구스 항원을 발현하는 CHO 세포주에서 결정된 K_D 값을 사용하여 계산된다.

[0307] **실시예 16: 세포독성 분석**

[0308] 실시예 5의 활성화 가능한 IFNg 단백질은 $CD20^+$ 표적 세포에 대한 면역 반응의 매개에 대해 *시험관내*에서 평가된다.

[0309] 형광 표지된 $CD20^+$ REC-1 세포 (맨틀 세포 림프종 세포주, ATCC CRL-3004)는 무작위 공여자의 분리된 PBMC 또는 이펙터 세포로서 CB15 T-세포 (표준화된 T-세포주)와 함께 실시예 5의 활성화 가능한 IFNg 단백질 및 하나 이상의 프로테아제의 존재에서 인큐베이션된다. 가습된 인큐베이터에서 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, 표적 세포에서 상청액으로의 형광 염료 방출을 분광형광계에서 측정한다. 실시예 5의 활성화 가능한 IFNg 단백질 없이 인큐베이션된 표적 세포 및 인큐베이션의 말기에 사포닌의 첨가에 의해 완전히 용해된 표적 세포는 각각 음성 및 양성 대조군으로 작용한다.

[0310] 측정된 잔존 살아있는 표적 세포를 기반으로, 특정 세포 용해 퍼센트는 다음 공식에 따라 계산된다: [1-(살아있는 표적의 수(샘플)/살아있는 표적의 수(자발적))] x 100%. 시그모이달 용량 반응 곡선 및 EC_{50} 값은 GraphPad 소프트웨어를 사용하여 비-선형 회귀/4-파라미터 로지스틱 적합에 의해 계산된다. 주어진 항체 농도에 대해 얻어진 용해 값은 Prism 소프트웨어를 사용하여 4개 파라미터 로지스틱 적합 분석에 의해 시그모이달 용량-반응 곡선을 계산하는 데 사용된다.

[0311] **실시예 17: 활성화 가능한 IFNg 단백질의 약동학**

[0312] 실시예 5의 활성화 가능한 IFNg 단백질은 동물 연구에서 반감기 제거에 대해 평가된다.

[0313] 활성화 가능한 IFNg 단백질은 복재 정맥에 0.5mg/kg 볼루스 주사로 사이노몰구스 원숭이에게 투여된다. 또 다른 사이노몰구스 원숭이 그룹은 비슷한 크기의 사이토카인을 투여받지만 혈청 반감기 연장 요소를 결한다. 제3 및 제4 그룹은 각각 혈청 반감기 연장 요소를 갖는 사이토카인과 CD20 및 혈청 반감기 연장 요소를 갖는 사이토카인을 투여받고, 둘 모두는 활성화 가능한 IFNg 단백질과 크기가 비슷하다. 각 테스트 그룹은 5마리의 원숭이로 구성된다. 혈청 샘플은 지정된 시점에서 취해져 연속적으로 희석되고, 단백질의 농도는 CD20에 대한 결합 ELISA를 사용하여 결정된다.

[0314] 테스트 품목 혈장 농도를 사용하여 약동학적 분석을 수행한다. 각 테스트 품목에 대한 그룹 평균 혈장 데이터는 복용-후 시간에 대해 플롯팅될 때 다중-지수 프로파일을 따른다. 데이터는 분배 및 제거 단계에 대한 볼루스 유입 및 1차 속도 상수가 있는 표준 2-구획 모델에 적합하다. i.v. 투여에 대한 데이터의 최적 적합을 위한 일반 방정식은 다음과 같다: $c(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$, 여기서 c(t)는 시간 t에서의 혈장 농도이고, A와 B는 Y-축의 절편이고, α와 β는 각각 분포 및 제거 단계에 대한 명백한 1차 속도 상수이다. α-단계는 청소의 초기 단계이고 동물의 모든 세포 외액으로 단백질의 분포를 반영하는 반면, 붕괴 곡선의 제2 또는 β-단계 부분은 진정한 혈장 청소를 나타낸다. 이러한 방정식을 적합화하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, $A = D/V(\alpha - k21)/(\alpha - \beta)$, $B = D/V(\beta - k21)/(\alpha - \beta)$, α와 β (α>β인 경우)는 이차 방정식: $r^2+(k12+k21+k10)r+k21k10=0$의 근이며 V = 분포의 부피, k10 = 제거율, k12 = 구획 1에서 구획 2로의 이전 속도 및 k21 = 구획 2에서 구획 1로의 이전 속도, 및 D = 투여된 용량의 추정된 매개변수를 사용한다.

[0315] 데이터 분석: 농도 대 시간 프로파일의 그래프는 KaleidaGraph (KaleidaGraph™ V. 3.09 Copyright 1986-1997. Synergy Software. 펜실베이니아주 레딩 소재)를 사용하여 작성된다. 보고 가능 (LTR) 미만으로 보고된 값은 PK 분석에 포함되지 않고 그래픽으로 표시되지 않는다. 약동학적 매개변수는 WinNonlin 소프트웨어 (WinNonlin® Professional V. 3.1 WinNonlin™ Copyright 1998-1999. Pharsight Corporation. 캘리포니아주 마운틴뷰 소재)를 사용한 구획 분석에 의해 결정된다. 약동학적 파라미터는 Ritschel W A 및 Kearns G L, 1999, IN: *Handbook Of Basic Pharmacokinetics Including Clinical Applications*, 5th edition, American Pharmaceutical Assoc., Washington, D.C에 설명된 바와 같이 계산된다.

[0316] 실시예 5의 활성화 가능한 IFNg 단백질은 혈청 반감기 연장 요소를 결하는 단백질에 비해 제거 반감기에서의 증가와 같은 약동학적 매개변수가 개선된 것으로 예상된다.

[0317] **실시예 18: 이종이식 종양 모델**

[0318] 실시예 5의 활성화 가능한 IFNg 단백질은 이종이식 모델에서 평가된다.

[0319] 암컷 면역-결핍 NOD/scid 마우스를 치사-아래로 조사 (2 Gy)하고 오른쪽 등쪽 옆구리에 $4x10^6$ Ramos RA1 세포를 피하로 접종한다. 종양이 100 내지 200mm^3에 도달하면 동물을 3개의 처리 그룹으로 할당한다. 그룹 2 및 3 (각각 8마리 동물)은 $1.5x10^7$ 활성화된 인간 T-세포를 복강내로 주사한다. 3일 후, 그룹 3의 동물은 실시예 5의 50 μg 활성화 가능한 IFNg 단백질의 총 9회 정맥 내 용량 (qdx9d)으로 후속 처리된다. 그룹 1과 2는 단지 비히클으로 처리된다. 체중과 종양 부피는 30일 동안 측정된다.

[0320] 실시예 5의 활성화 가능한 IFNg 단백질로 처리된 동물은 각각의 비히클-처리된 대조군에 비해 종양 성장에서 통계적으로 유의한 지연이 있을 것으로 예상된다.

[0321] 본 발명의 바람직한 실시형태가 본 명세서에 도시되고 설명되었지만, 이러한 실시형태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이제 본 발명에서 벗어나지 않고 다양한 변형, 변경 및 치환이 당업자에게 발생할 것이다. 본 명세서에 기술된 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수

있음을 이해해야 한다. 다음의 청구항은 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구항의 범주 내의 방법 및 구조와 그 균등물이 이에 의해 커버되는 것으로 의도된다.

[0322] **실시예 19: HEK Blue 분석**

[0323] HEK-Blue IL12 세포 (InvivoGen)는 40mg/ml 인간 혈청 알부민 (HSA)을 함유하거나 함유하지 않는 배양 배지에 250,000 세포/웰의 농도로 현탁액에 도말하고 일련의 재조합 hIL12, 키메라 IL12 (마우스 p35/인간 p40) 또는 활성화 가능한 hIL12 희석으로 24시간 동안 37℃ 및 5% CO_2에서 자극했다. 절단되지 않은 및 절단된 활성화 가능한 hIL12의 활성을 시험하였다. 절단된 유도성 hIL12는 활성 MMP9와 함께 인큐베이션에 의해 생성되었다. IL12 활성은 비색계 분석법인 시약 QUANTI-Blue (InvivoGen)를 사용하여 분비된 알칼린 포스파타제 (SEAP) 활성을 정량화하여 평가했다. 결과는 **도 11, 12, 15, 26 및 27**에 도시되어 있다.

[0324] HEK-Blue IL2 세포 (InvivoGen)를 15-40mg/ml 인간 혈청 알부민 (HSA)을 함유하거나 함유하지 않는 배양 배지에 50,000 세포/웰의 농도로 현탁액에 도말하고 일련의 재조합 hIL2 또는 활성화 가능한 hIL2 희석으로 24시간 동안 37℃ 및 5% CO_2에서 자극했다. 절단되지 않은 및 절단된 활성화 가능한 hIL2의 활성을 시험하였다. 절단된 유도성 hIL2는 활성 MMP9와 함께 인큐베이션에 의해 생성되었다. IL12 활성은 비색계 분석법인 시약 QUANTI-Blue (InvivoGen)를 사용하여 분비된 알칼린 포스파타제 (SEAP) 활성을 정량화하여 평가했다. 결과는 **도 24**에 도시되어 있다.

[0325] **실시예 20: 비장세포 T-Blast 분석**

[0326] T-Blast는 PHA와 함께 6일 인큐베이션 및 재조합 hIL12와 함께 24시간 인큐베이션으로 뮤린 비장세포로부터 유도되었다. Tblast는 그 다음 40mg/ml 인간 혈청 알부민 (HSA)을 함유하거나 함유하지 않는 배양 배지에 200,000 세포/웰의 농도로 현탁액에 도말하고 일련의 재조합 hIL12 또는 키메라 IL12 (마우스 p35/인간 p40) 또는 마우스 IL12 희석으로 72시간 동안 37℃ 및 5% CO_2에서 자극했다. 절단되지 않은 및 절단된 IL12의 활성을 시험하였다. 절단된 유도성 hIL12는 활성 MMP9와 함께 인큐베이션에 의해 생성되었다. IL12 활성은 mIFNγ alphaLISA를 사용하여 IFNγ 생산의 다운스트림 정량화에 의해 평가되었다.

[0327] **실시예 21: 프로테아제 활성화된 융합 단백질의 *생체내* 전달은 감소된 종양 성장을 초래한다**

[0328] 키메라 폴리펩타이드는 *생체내*에서 생물학적 효과를 가질 수 있는지 확인하기 위해 검사된다. 이들 실험을 위해 복강내로 주사된 종양 세포가, 장막에서 발견된 일련의 조직화된 면역 응집체인, 유백색 반점에 신속하고 우선적으로 부착하고 초기에 성장하는 시스템이 사용된다 (Gerber 등, Am. J. Pathol. 169:1739-52 (2006)). 이 시스템은 융합 단백질이 복강내로 여러 번 전달될 수 있고 해리된 장막의 세포를 검사하여 종양 성장을 분석할 수 있기 때문에 융합 단백질 치료가 종양 성장에 미치는 영향을 검사하는 편리한 방법을 제공한다. 이들 실험을 위해 *시험관내* MMP2와 MMP9 둘 모두를 발현하는 빠르게 성장하는 종양 세포주인, 콜론 38 세포주를 사용할 수 있다. 장막의 조직은 일반적으로 상대적으로 적은 양의 MMP2 및 MMP9를 발현하지만 콜론 38 종양이 장막 상에 존재하면 MMP 수준이 증가한다. 이 종양 모델을 사용하여, 종양 성장에 영향을 미치는 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 능력을 조사한다. 콜론 38 세포를 복강내로 주사하여 1일 동안 부착 및 성장시키고 그 다음 복막내로 융합 단백질로 매일 치료한다. 7일째에 동물을 희생시키고 유세포 분석 및 콜로니-형성 분석을 사용하여 종양 성장에 대해 장막을 검사한다.

[0329] **실시예 22:** CD20을 표적화하는 예시적인 인터류킨 단백질의 구축

[0330] *활성화 가능한 인터류킨 도메인의 생성*

[0331] 인간 IL-12p35 사슬 정규 서열은 Uniprot 수탁 번호 P29459이다. 인간 IL-12p40 사슬 정규 서열은 Uniprot 수탁 번호 P29460이다. IL-12p35 및 IL-12p40은 발현 작제물 안으로 클로닝된다. 프로테아제 절단 부위는 IL-12p35 및 IL-12p40 도메인 사이에 함유된다. 종양 또는 종양 세포에 존재하는 CD20 폴리펩타이드에 결합할 수 있는 IL-12 폴리펩타이드는 다음과 같이 생산된다. (1) IFNg 폴리펩타이드 서열을 인코딩하고 (2) 하나 이상의 폴리펩타이드 링커인: 핵산 서열을 함유하는 핵산이 생성된다. 활성화 가능한 인터류킨 플라스미드 작제물은 선택적인 Flag, His 또는 기타 친화성 태그를 가질 수 있고 HEK293 또는 기타 적합한 인간 또는 포유동물 세포주 안으로 전기천공되고 정제된다. 검증 분석은 프로테아제의 존재하에서 IL-12 자극에 반응성인 T 세포를 사용하는 T 세포 활성화 분석을 포함한다.

[0332] *scFv CD20 결합 도메인의 생성*

[0333] CD20은 B-림프구에 존재하는 세포 표면 단백질 중 하나이다. CD20 항원은 B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL)의 90% 이상에 있는 것을 포함하여 정상 및 악성 사전-B 및 성숙 B 림프구에서 발견된다. 항원은 조혈 줄기 세포, 활성화된 B 림프구 (혈장 세포) 및 정상 조직에는 없다. 이와 같이, 주로 뮤린 기원의 몇 가지 항체가 설명되었다: 1F5, 2B8/C2B8, 2H7 및 1H4.

[0334] 따라서 인간 또는 인간화된 항-CD20 항체는 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 CD20 결합 도메인에 대한 scFv 서열을 생성하는 데 사용된다. 인간 또는 인간화된 VL 및 VH 도메인을 인코딩하는 DNA 서열이 수득되고, 작제물에 대한 코돈은 선택적으로 호모 사피엔스로부터 세포에서의 발현을 위해 최적화된다. VL 및 VH 도메인이 scFv에 나타나는 순서는 다양하고 (즉, VL-VH 또는 VH-VL 방향), "G4S" (서열 번호: 201) 또는 "G_4S" (서열 번호: 201) 서브유닛 $(G_4S)_3$ (서열 번호: 204)은 가변 도메인을 연결하여 scFv 도메인을 생성한다. 항-CD20 scFv 플라스미드 작제물은 선택적인 Flag, His 또는 기타 친화성 태그를 가질 수 있고, HEK293 또는 기타 적합한 인간 또는 포유동물 세포주 안으로 전기천공되고 정제된다. 검증 분석은 FACS에 의한 결합 분석, 프로티온을 사용한 운동 분석 및 CD20-발현 세포의 염색을 포함한다.

[0335] *활성화 가능한 인터류킨 단백질을 암호화하는 DNA 발현 작제물의 클로닝*

[0336] 프로테아제 절단 부위 도메인을 갖는 활성화 가능한 인터류킨 작제물은 항-CD20 scFv 도메인 및 혈청 반감기 연장 요소 (예를 들어, HSA 결합 펩타이드 또는 VH 도메인)와 조합하여 활성화 가능한 인터류킨 단백질을 구축하는 데 사용된다. CHO 세포에서 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 발현을 위해, 모든 단백질 도메인의 코딩 서열이 포유동물 발현 벡터 시스템 안으로 클로닝된다. 간단히 말해서, 펩타이드 링커 L1 및 L2와 함께 활성화 가능한 인터류킨 도메인, 혈청 반감기 연장 요소 및 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 유전자 서열이 개별적으로 합성되고 서브클로닝된다. 생성된 작제물은 그 다음 CD20 결합 도메인 – L1 – IL-12p35 – L2 – 프로테아제 절단 도메인 – L3 – IL-12p40 – L4 – 항-CD20 scFv – L5 – 혈청 반감기 연장 요소의 순서로 함께 결찰되어 최종 작제물을 생성한다. 모든 발현 작제물은 각각 단백질 분비 및 정제를 용이하게 하기 위해 N-말단 신호 펩타이드 및 C-말단 헥사히스티딘 (6xHis)-태그 (서열 번호: 205)에 대한 코딩 서열을 함유하도록 설계된다.

[0337] *안정적으로 형질감염된 CHO 세포에서 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 발현*

[0338] CHO-K1 차이니즈 햄스터 난소 세포 (ATCC, CCL-61)의 유도체인 CHO 세포 발현 시스템 (Flp-In®, Life Technologies) (Kao and Puck, Proc. Natl. Acad Sci USA 1968;60(4):1275-81)이 사용된다. 부착 세포는 Life Technologies에서 제공하는 표준 세포 배양 프로토콜에 따라 계대배양된다.

[0339] 현탁액에서의 성장에 대한 적응을 위해, 세포를 조직 배양 플라스크에서 분리하고 무-혈청 배지에 넣는다. 현탁액-적응된 세포는 10% DMSO를 갖는 배지에서 동결보존된다.

[0340] 분비된 활성화 가능한 인터류킨 단백질을 안정적으로 발현하는 재조합 CHO 세포주는 현탁액-적응된 세포의 형질감염에 의해 생성된다. 항생제 하이그로마이신 B로 선택 동안 생존 세포 밀도는 일주일에 두 번 측정하고 세포를 원심분리하고 $0.1x10^6$ 생존 세포/mL의 최대 밀도로 신선한 선택 배지에 재현탁한다. 활성화 가능한 인터류킨 단백질을 안정적으로 발현하는 세포 풀은 세포가 진탕 플라스크에서 표준 배양 배지로 옮겨지는 시점에서 2-3주의 선택 후 회수된다. 재조합 분비된 단백질의 발현은 단백질 겔 전기영동 또는 유세포 분석을 수행함에 의해 확인된다. 안정한 세포 풀은 DMSO 함유 배지에서 동결보존된다.

[0341] 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 세포 배양 상청액 안으로 분비에 의해 안정적으로 형질감염된 CHO 세포주의 10-일 유가 배양에서 생산된다. 세포 배양 상청액은 전형적으로 >75%의 배양 생존력에서 10일 후에 수확된다. 이틀에 한 번씩 생산 배양물에서 샘플을 수집하고 세포 밀도와 생존력이 평가된다. 수확 일에 세포 배양 상청액은 추가 사용 전에 원심분리 및 진공 여과에 의해 깨끗하게 된다.

[0342] 세포 배양 상청액에서 단백질 발현 역가 및 생성물 완전성은 SDS-PAGE에 의해 분석된다.

[0343] *활성화 가능한 인터류킨 단백질의 정제*

[0344] 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 2-단계 절차로 CHO 세포 배양 상청액으로부터 정제된다. 작제물은 제1 단계에서 친화성 크로마토그래피를 거친 다음 제2 단계에서 Superdex 200에 대한 분취 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 거친다. 샘플은 완충액-교환되고 한외여과에 의해 >1 mg/mL의 전형적인 농도로 농축된다. 최종 샘플의 순도와 균질성 (전형적으로 >90%)은 환원 및 비-환원 조건하에서 SDS PAGE에 의해 평가된 다음, 각각 항-HSA 또는 항 이디오타입 항체를 사용한 면역 블롯팅뿐만 아니라 분석적 SEC가 이어진다. 정제된 단백질은 사용시까지

-80℃에서 분취액으로 저장된다.

[0345] **실시예 23: 유세포 분석에 의한 항원 친화성의 결정**

[0346] 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 인간 $CD20^+$ 세포 및 사이노몰구스 $CD20^+$ 세포에 대한 결합 친화성에 대해 테스트된다.

[0347] $CD20^+$ 세포는 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질 및 적어도 하나의 프로테아제의 연속 희석액 100μL와 함께 인큐베이션된다. FACS 완충액으로 3회 세정한 후, 세포를 얼음에서 45분 동안 동일한 완충액에서 0.1mL의 10μg/mL 마우스 단일클론 항-이디오타입 항체와 함께 인큐베이션한다. 2차 세정 주기 후, 세포는 이전과 동일한 조건에서 0.1mL의 15μg/mL FITC-접합 염소 항-마우스 IgG 항체와 함께 인큐베이션된다. 대조군으로서, 세포는 활성화 가능한 인터류킨 단백질 없이 항-His IgG에 이어 FITC-접합 염소 항-마우스 IgG 항체로 인큐베이션된다. 그 다음 세포를 다시 세정하고 죽은 세포를 제거하기 위해 2μg/mL 프로피듐 요오드화물 (PI)을 함유하는 0.2 mL의 FACS 완충액에 재현탁시켰다. $1x10^4$ 살아있는 세포의 형광은 MXP 소프트웨어를 사용하는 Beckman-Coulter FC500 MPL 유세포 분석기 (Beckman-Coulter, 독일 크레펠트 소재) 또는 Incyte 소프트웨어를 사용하는 Millipore Guava EasyCyte 유세포 분석기 (Merck Millipore, 독일 슈발바흐 소재)를 사용하여 측정된다. 세포 샘플의 평균 형광 강도는 CXP 소프트웨어 (Beckman-Coulter, 독일 크레펠트 소재) 또는 Incyte 소프트웨어 (Merck Millipore, 독일 슈발바흐 소재)를 사용하여 계산된다. 2차 및 3차 시약으로만 염색된 세포의 형광 강도 값을 뺀 후 값은 GraphPad Prism (Window용 버전 6.00, GraphPad Software, 미국 캘리포니아주 라호라 소재)의 단일-사이트 결합 (쌍곡선)에 대한 방정식으로 K_D 값을 계산하는 데 사용된다.

[0348] CD20 결합 및 교차반응성은 인간 $CD20^+$ 종양 세포주에서 평가된다. 교차반응성의 K_D 비율은 재조합 인간 또는 재조합 사이노몰구스 항원을 발현하는 CHO 세포주에서 결정된 K_D 값을 사용하여 계산된다.

[0349] **실시예 24: 세포독성 분석**

[0350] 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 $CD20^+$ 표적 세포에 대한 면역 반응의 매개에 대해 *시험관내*에서 평가된다.

[0351] 형광 표지된 $CD20^+$ REC-1 세포 (맨틀 세포 림프종 세포주, ATCC CRL-3004)는 무작위 공여자의 분리된 PBMC 또는 이펙터 세포로서 CB15 T-세포 (표준화된 T-세포주)와 함께 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질 및 하나 이상의 프로테아제의 존재에서 인큐베이션된다. 가습된 인큐베이터에서 37℃에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, 표적 세포에서 상청액으로의 형광 염료 방출을 분광형광계에서 측정한다. 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질 없이 인큐베이션된 표적 세포 및 인큐베이션의 말기에 사포닌의 첨가에 의해 완전히 용해된 표적 세포는 각각 음성 및 양성 대조군으로 작용한다.

[0352] 측정된 잔존 살아있는 표적 세포를 기반으로, 특정 세포 용해 퍼센트는 다음 공식에 따라 계산된다: [1-(살아있는 표적의 $수_{(샘플)}$/살아있는 표적의 $수_{(자발적)}$)] x 100%. 시그모이달 용량 반응 곡선 및 EC_{50} 값은 GraphPad 소프트웨어를 사용하여 비-선형 회귀/4-파라미터 로지스틱 적합에 의해 계산된다. 주어진 항체 농도에 대해 얻어진 용해 값은 Prism 소프트웨어를 사용하여 4개 파라미터 로지스틱 적합 분석에 의해 시그모이달 용량-반응 곡선을 계산하는 데 사용된다.

[0353] **실시예 25: 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 약동학**

[0354] 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 동물 연구에서 반감기 제거에 대해 평가된다.

[0355] 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 복재 정맥에 0.5mg/kg 볼루스 주사로 사이노몰구스 원숭이에게 투여된다. 또 다른 사이노몰구스 원숭이 그룹은 비슷한 크기의 사이토카인을 투여받지만 혈청 반감기 연장 요소를 결한다. 제3 및 제4 그룹은 각각 혈청 반감기 연장 요소를 갖는 사이토카인과 CD20 및 혈청 반감기 연장 요소을 갖는 사이토카인을 투여받고, 둘 모두는 활성화 가능한 인터류킨 단백질과 크기가 비슷하다. 각 테스트 그룹은 5마리의 원숭이로 구성된다. 혈청 샘플은 지정된 시점에서 취해져 연속적으로 희석되고, 단백질의 농도는 CD20에 대한 결합 ELISA를 사용하여 결정된다.

[0356] 테스트 품목 혈장 농도를 사용하여 약동학적 분석을 수행한다. 각 테스트 품목에 대한 그룹 평균 혈장 데이터는

복용-후 시간에 대해 플롯팅될 때 다중-지수 프로파일을 따른다. 데이터는 분배 및 제거 단계에 대한 볼루스 유입 및 1차 속도 상수가 있는 표준 2-구획 모델에 적합하다. i.v. 투여에 대한 데이터의 최적 적합을 위한 일반 방정식은 다음과 같다: $c(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$, 여기서 c(t)는 시간 t에서의 혈장 농도이고, A와 B는 Y-축의 절편이고, α와 β는 각각 분포 및 제거 단계에 대한 명백한 1차 속도 상수이다. α-단계는 청소의 초기 단계이고 동물의 모든 세포 외액으로 단백질의 분포를 반영하는 반면, 붕괴 곡선의 제2 또는 β-단계 부분은 진정한 혈장 청소를 나타낸다. 이러한 방정식을 적합화하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, $A = D/V(\alpha - k21)/(\alpha - \beta)$, $B = D/V(\beta - k21)/(\alpha - \beta)$, α와 β (α>β인 경우)는 이차 방정식: $r^2+(k12+k21+k10)r+k21k10=0$의 근이며 V = 분포의 부피, k10 = 제거율, k12 = 구획 1에서 구획 2로의 이전 속도 및 k21 = 구획 2에서 구획 1로의 이전 속도, 및 D = 투여된 용량의 추정된 매개변수를 사용한다.

[0357] 데이터 분석: 농도 대 시간 프로파일의 그래프는 KaleidaGraph (KaleidaGraph™ V. 3.09 Copyright 1986-1997. Synergy Software. 펜실베이니아주 레딩 소재)를 사용하여 작성된다. 보고 가능 (LTR) 미만으로 보고된 값은 PK 분석에 포함되지 않고 그래픽으로 표시되지 않는다. 약동학적 매개변수는 WinNonlin 소프트웨어 (WinNonlin® Professional V. 3.1 WinNonlin™ Copyright 1998-1999. Pharsight Corporation. 캘리포니아주 마운틴뷰 소재)를 사용한 구획 분석에 의해 결정된다. 약동학적 파라미터는 Ritschel W A 및 Kearns G L, 1999, IN: *Handbook Of Basic Pharmacokinetics Including Clinical Applications*, 5th edition, American Pharmaceutical Assoc., Washington, D.C에 설명된 바와 같이 계산된다.

[0358] 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 혈청 반감기 연장 요소를 결하는 단백질에 비해 제거 반감기에서의 증가와 같은 약동학적 매개변수가 개선된 것으로 예상된다.

[0359] **실시예 26: 이종이식 종양 모델**

[0360] 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질은 이종이식 모델에서 평가된다.

[0361] 암컷 면역-결핍 NOD/scid 마우스를 치사-아래로 조사 (2 Gy)하고 오른쪽 등쪽 옆구리에 $4x10^6$ Ramos RA1 세포를 피하로 접종한다. 종양이 100 내지 200mm^3에 도달하면 동물을 3개의 처리 그룹으로 할당한다. 그룹 2 및 3 (각각 8마리 동물)은 $1.5x10^7$ 활성화된 인간 T-세포를 복강내로 주사한다. 3일 후, 그룹 3의 동물은 실시예 5의 50 μg 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 총 9회 정맥 내 용량 (qdx9d)으로 후속 처리된다. 그룹 1과 2는 단지 비히클으로 처리된다. 체중과 종양 부피는 30일 동안 측정된다.

[0362] 실시예 5의 활성화 가능한 인터류킨 단백질로 처리된 동물은 각각의 비히클-처리된 대조군에 비해 종양 성장에서 통계적으로 유의한 지연이 있을 것으로 예상된다.

[0363] 본 발명의 바람직한 실시형태가 본 명세서에 도시되고 설명되었지만, 이러한 실시형태는 단지 예로서 제공된다는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이제 본 발명에서 벗어나지 않고 다양한 변형, 변경 및 치환이 당업자에게 발생할 것이다. 본 명세서에 기술된 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음의 청구항은 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구항의 범주 내의 방법 및 구조와 그 균등물이 이에 의해 커버되는 것으로 의도된다.

[0364] **실시예 27: MC38 실험**

[0365] *시험관내*에서 MMP9를 발현하는 빠르게 성장하는 콜론 선암 세포주인, MC38 세포주를 사용했다. 이 종양 모델을 사용하여, 종양 성장에 영향을 미치는 융합 단백질의 능력을 조사했다.

[0366] **실시예 27a: MC38 IL-2POC**

[0367] **제제 및 치료:**

그룹	N	제제	제형 용량	경로	스케줄
1#	10	비히클	-	복강내	biwk x 3
2	7	ACP16	700μg/동물	복강내	biwk x 3
3	7	ACP16	230μg/동물	복강내	biwk x 3
4	7	ACP16	70μg/동물	복강내	biwk x 3
5	7	ACP16	55ug/동물	복강내	biwk x 3
6	7	ACP16	17μg/동물	복강내	biwk x 3
7	7	ACP132	361 μg/동물	복강내	biwk x 3
8	7	ACP132	119μg/동물	복강내	biwk x 3
9	7	ACP132	36 μg/동물	복강내	biwk x 3
10	7	ACP132	28μg/동물	복강내	biwk x 3
11	7	ACP132	9 μg/동물	복강내	biwk x 3
12	7	ACP21	540μg/동물	복강내	biwk x 3
13	7	ACP21	177μg/동물	복강내	biwk x 3
14	7	ACP21	54μg/동물	복강내	biwk x 3
15	7	ACP21	42μg/동물	복강내	biwk x 3
16	7	ACP21	13μg/동물	복강내	biwk x 3
17	7	ACP133	210μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
18	7	ACP133	105μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
19	7	ACP133	40μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
20	7	ACP133	3μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지

[0368]

[0369] # - 대조군

[0370] **실시예 27b: MC38 IL-2**

[0371] **제제 및 치료:**

그룹	N	제제	제형 용량	경로	스케줄
1#	12	비히클	-	복강내	biwk x 2
2	8	ACP16	4.4 μg/동물	복강내	biwk x 2
3	8	ACP16	17 μg/동물	복강내	biwk x 2
4	8	ACP16	70 μg/동물	복강내	biwk x 2
5	8	ACP16	232 μg/동물	복강내	biwk x 2
6	8	ACP130	19 μg/동물	복강내	biwk x 2
7	8	ACP130	45 μg/동물	복강내	biwk x 2
8	8	ACP130	180 μg/동물	복강내	biwk x 2
9	8	ACP130	600 μg/동물	복강내	biwk x 1
12	8	ACP124	17 μg/동물	복강내	biwk x 2
13	8	ACP124	70 μg/동물	복강내	biwk x 2
14	8	ACP124	230 μg/동물	복강내	biwk x 2
15	8	ACP124	700 μg/동물	복강내	biwk x 2
16	8	IL-2-WTI	12 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
17	8	IL-2-WTI	36 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지

[0372]

[0373] # - 대조군

[0374] **절차:**

[0375] 마우스를 세포의 이식을 위해 이소플루란으로 마취시켜 궤양을 감소시켰다. 308 CR 암컷 C57BL/6 마우스를 옆구리에 0% Matrigel sc에서의 $5x10^5$ MC38 종양 세포로 셋팅했다. 세포 주입 부피는 0.1mL/마우스였다. 개시 일에 마우스의 연령은 8 내지 12주령이었다. 종양이 평균 크기가 100 - 150mm^3에 도달하고 치료를 시작할 때 쌍 매칭을 수행했다. 체중은 초기에 측정하였고 그 다음 격주로 끝까지 측정했다. 캘리퍼스 측정은 격주로 끝까지 수행했다. 어떤 이상 반응도 즉시 보고되도록 했다. 30% 초과 체중 감소 또는 >25% 체중 감소의 3회 연속 측정의 단일 관찰을 갖는 모든 개별 동물은 안락사시켰다. >20%의 평균 체중 감소 또는 >10% 치사를 갖는 임의의 그룹은 투여를 중단했다: 그룹은 안락사되지 않았고 회복이 허용되었다. >20% 체중 감소를 가진 그룹 내에서 개별 체중 감소 종점에 도달한 개체는 안락사시켰다. 그룹 치료와 관련된 체중 감소가 원래 체중의 10% 이내로 회복되면, 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 복용 일정으로 복용을 재개했다. 비-치료 체중 % 회복에 대한 예외는 사례별 기준으로 허용되었다. 종점은 종양 성장 지연 (TGD)이었다. 동물은 개별적으로 모니터링했다. 실험의 종점은 1500mm^3의 종양 부피 또는 45일 중 먼저 도래하는 것이었다. 응답자는 더 오래 추적되었다. 종점에 도달하면 동물을 안락사시켜야 한다.

[0376] ●

[0377] 결과는 도 31a-c 및 도 32a-c에 도시되어 있다. 생존 곡선은 도 34a-d에 도시되어 있다.

[0378] **실시예 27c: MC38 IFNa 및 IL-12**

[0379] **제제 및 치료:**

[0380]

그룹	N	제제	제형 용량	경로	스케줄
1#	12	비히클	-	복강내	biwk x 3
2	8	ACP11	17.5 μg/동물	복강내	biwk x 3
3	8	ACP11	175 μg/동물	복강내	biwk x 3
4	8	ACP11	525 μg/동물	복강내	biwk x 3
5	8	ACP31	33 μg/동물	복강내	biwk x 3
6	8	ACP31	110 μg/동물	복강내	biwk x 3
7	8	ACP31	330 μg/동물	복강내	biwk x 3
8	8	ACP131	1 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
9	8	ACP131	10 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
10	8	ACP131	30 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
11	8	mIFNa1-WTI	1 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
12	8	mIFNa1-WTI	10 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
13	8	IL-12-HM-WTI	2 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
14	8	IL-12-HM-WTI	10 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지
15	8	ACP131	5 μg/동물	복강내	bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지

[0381] # - 대조군

[0382] **절차:**

[0383] 마우스를 세포의 이식을 위해 이소플루란으로 마취시켜 궤양을 감소시켰다. 308 CR 암컷 C57BL/6 마우스를 옆구리에 0% Matrigel sc에서의 $5x10^5$ MC38 종양 세포로 셋팅했다. 세포 주입 부피는 0.1mL/마우스였다. 개시 일에 마우스의 연령은 8 내지 12주령이었다. 종양이 평균 크기가 100 - 150mm^3에 도달하고 치료를 시작할 때 쌍 매칭

을 수행했다. 체중은 초기에 측정하였고 그 다음 격주로 끝까지 측정했다. 캘리퍼스 측정은 격주로 끝까지 수행했다. 어떤 이상 반응도 즉시 보고되도록 했다. 30% 초과 체중 감소 또는 >25% 체중 감소의 3회 연속 측정의 단일 관찰을 갖는 모든 개별 동물은 안락사시켰다. >20%의 평균 체중 감소 또는 >10% 치사를 갖는 임의의 그룹은 투여를 중단했다: 그룹은 안락사되지 않았고 회복이 허용되었다. >20% 체중 감소를 가진 그룹 내에서 개별 체중 감소 종점에 도달한 개체는 안락사시켰다. 그룹 치료와 관련된 체중 감소가 원래 체중의 10% 이내로 회복되면, 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 복용 일정으로 복용을 재개했다. 비-치료 체중 % 회복에 대한 예외는 사례별 기준으로 허용되었다. 종점은 종양 성장 지연 (TGD)이었다. 동물은 개별적으로 모니터링했다. 실험의 종점은 1500mm^{3}의 종양 부피 또는 45일 중 먼저 도래하는 것이었다. 응답자는 더 오래 추적되었다. 종점에 도달하면 동물을 안락사시켜야 한다. 결과는 도 29b, 29c 및 30에 도시되어 있다.

[0384] **실시예 27d : ACP16, ACP132 및 ACP21로 처리**

[0385] 마우스를 세포의 이식을 위해 이소플루란으로 마취시켜 궤양을 감소시켰다. CR 암컷 C57BL/6 마우스를 옆구리에 0% Matrigel sc에서의 5x10^5 MC38 종양 세포로 셋팅했다. 세포 주입 부피는 0.1mL/마우스였다. 개시 일에 마우스의 연령은 8 내지 12주령이었다. 종양이 평균 크기가 100 - 150mm^{3}에 도달하고 치료를 시작할 때 쌍 매칭을 수행했다. ACP16은 17, 55, 70 또는 230ug/동물에 복용되었고; ACP132는 9, 28, 36 또는 119ug/동물로 복용되었고; ACP21은 13, 42, 54 또는 177ug/동물로 복용되었다. 체중은 초기에 측정하였고 그 다음 격주로 끝까지 측정했다. 캘리퍼스 측정은 격주로 끝까지 수행했다. 어떤 이상 반응도 즉시 보고되도록 했다. 30% 초과 체중 감소 또는 >25% 체중 감소의 3회 연속 측정의 단일 관찰을 갖는 모든 개별 동물은 안락사시켰다. >20%의 평균 체중 감소 또는 >10% 치사를 갖는 임의의 그룹은 투여를 중단했다: 그룹은 안락사되지 않았고 회복이 허용되었다. >20% 체중 감소를 가진 그룹 내에서 개별 체중 감소 종점에 도달한 개체는 안락사시켰다. 그룹 치료와 관련된 체중 감소가 원래 체중의 10% 이내로 회복되면, 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 복용 일정으로 복용을 재개했다. 비-치료 체중 % 회복에 대한 예외는 사례별 기준으로 허용되었다. 종점은 종양 성장 지연 (TGD)이었다. 동물은 개별적으로 모니터링했다. 실험의 종점은 1500mm^{3}의 종양 부피 또는 45일 중 먼저 도래하는 것이었다. 응답자는 더 오래 추적되었다. 종점에 도달하면 동물을 안락사시켜야 한다. 결과는 도 35에 도시되어 있다.

[0386] **실시예 27e: MC38 재공격**

[0387] 실시예 27b로부터 치유된 마우스 (ACP16-치료됨)를 종양 이식으로 재공격하여 항-종양 기억이 초기 치료로부터 확립되었는지 여부를 결정하였다.

[0388] **제제 및 치료:**

[0389]

그룹	N	제제	제형 용량	경로	스케쥴
1#	33	처리 없음	-	-	-
2	7	ACP16	70 μg/동물	복강내	(ACP16 biwkx2)
3	8	ACP16	232 μg/동물	복강내	(ACP16 biwkx2)
5	5	IL-2-WTI	12 μg/동물	복강내	(IL-2-WTI bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지)
6	7	IL-2-WTI	36 μg/동물	복강내	(IL-2-WTI bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지)

[0390] # - 대조군

[0391] **절차:**

[0392] 마우스를 세포의 이식을 위해 이소플루란으로 마취시켜 궤양을 감소시켰다. 연구의 이 부분은 이식의 당일 (1일차)에 시작했다. 그룹 1은 옆구리에 피하로 0% Matrigel에서 5x10^5 MC38 종양 세포로 셋팅된 33 CR 암컷 C57BL/6 마우스로 구성되었다. 그룹 2-6은 왼쪽 옆구리에 0% Matrigel sc에서 5x10^5 MC38 종양 세포로 셋팅된 33 CR 암컷 C57BL/6 마우스로 구성되었다. 이전 MC38 실험 (실시예 27b)으로부터의 종양을 각 동물의 오른쪽 옆구리에 이식했다. 세포 주입 부피는 0.1mL/마우스였다. 초기에 대조군 마우스의 연령은 14 내지 17주령이었다. 이들 마우스는 이전 MC38 실험 (실시예 27b)으로부터의 마우스에 연령을 일치시켰다. 재공격 동안 활성제의 복용은 발생하지 않았다. 체중은 캘리퍼스 측정과 마찬가지로 격주로 끝까지 측정했다. 어떤 이상 반응이나 사망

도 즉시 보고되었다. 30% 초과 체중 감소 또는 >25% 체중 감소의 3회 연속 측정의 단일 관찰을 갖는 모든 개별 동물은 안락사시켰다. 종점은 종양 성장 지연 (TGD)이었다. 동물은 개별적으로 모니터링했다. 실험의 종점은 1000mm^3의 종양 부피 또는 45일 중 먼저 도래하는 것이었다. 응답자는 가능한 경우 더 오래 추적되었다. 종점에 도달하면 동물을 안락사시켰다. 결과는 도 33에 도시되어 있다.

[0393] **실시예 28. 혈청 알부민 결합 도메인인 차단 모이어티를 함유하는 조건부로 활성인 융합 단백질**

[0394] 이 실시예는 유도성 활성을 갖는, 즉, 이들은 전형적으로 차단 모이어티와 활성 모이어티 사이의 링커의 절단시 활성 모이어티로부터 차단 모이어티의 분리에 의해 유도될 때까지 불활성인, 융합 단백질, 바람직하게는 사이토카인의 생성 및 활성을 설명한다. 융합 단백질은 CDR 루프를 통해 혈청 알부민에 결합하고 하나 이상의 비-CDR 루프 (예를 들어, C 루프)를 통해 활성 모이어티 (여기서는 항-CD3 scFV)에 결합하는 단일 항체 가변 도메인 (dAb)을 함유한다. 혈청 알부민-결합 차단 모이어티는 프로테아제 절단 가능한 링커를 통해 활성 모이어티에 작동 가능하게 연결되고, 활성 모이어티는 프로테아제 절단 가능하지 않은 링커를 통해 표적 도메인 (여기서는 항-표피 성장 인자 수용체 (EGFR) dAb 또는 항-전립선-특이적 막 항원 (PSMA) dAb))에 작동 가능하게 연결된다. 이들 융합 단백질은 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단 및 억제성 알부민-결합 도메인의 후속 방출시 활성화되는 불활성 단백질로서 투여될 수 있다. 융합 단백질에서 항-CD3 scFV는 본 개시내용에 기재된 융합 단백질에서 원하는 사이토카인에 대한 대리물질이다. 원하는 사이토카인 (예를 들어, IL-2, IL-12, 인터페론) 또는 이의 기능적 단편 또는 뮤테인, 표적화 도메인 및 사이토카인 또는 이의 기능적 단편 또는 뮤테인에 결합하고 억제하는 알부민-결합 dAb를 함유하는 유사한 융합 단백질은 본 명세서에 기술되고 예시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 원하는 사이토카인 또는 이의 기능적 단편 또는 뮤테인의 활성에 결합하고 억제하는 항-혈청 알부민 dAb는 (결합된 혈청 알부민에 대한 사이토카인 근접성을 통해) 사이토카인의 입체 차폐 및 (비-CDR 루프 (예를 들어, C 루프)를 통한 사이토카인에 대한 결합을 통해) 사이토카인의 특이적 차폐 둘 모두를 제공할 수 있다. 원하는 사이토카인 또는 이의 기능적 단편 또는 뮤테인의 활성에 결합하고 억제하는 항-혈청 알부민 dAb는 항-혈청 알부민 결합 dAb의 비-CDR 루프 (예를 들어, C 루프) 안으로 아미노산 서열 다양성을 도입하는 것과 원하는 사이토카인에 대한 결합을 스크리닝하는 것과 같은 적합한 방법을 사용하여 수득될 수 있다. 파지 디스플레이와 같은 임의의 적절한 방법이 선택을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 사용될 수 있는 예시적인 항-혈청 알부민 dab는 다음 서열을 가고, C 루프 (굵은 밑줄)의 아미노산 서열은 다양화 (예를 들어, 무작위화)될 수 있으며 얻어진 dAb는 CDR 상호작용을 통한 혈청 알부민 및 비-CDR 루프 상호작용을 통한 사이토카인에 대한 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 원하는 경우, 알려진 사이토카인 결합 펩타이드의 아미노산 서열을 C 루프에 이식할 수 있다.

[0395] EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ**GGGGGLDGNEEPGG**LEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS(서열 번호: 194)

[0396] A. ProTriTAC의 프로테아제 활성화는 *실험실내*에서 현저하게 향상된 활성을 유도한다.

[0397] 정제된 ProTriTAC (전구약물), 절단 불가능한 ProTriTAC [전구약물 (절단 불가능)] 및 프로테아제-활성화된 ProTriTAC (활성 약물)을 모방한 재조합 활성 약물 단편을 ELISA 분석에서 재조합 인간 CD3에 대한 결합, 유세포 분석 검증에서 정제된 인간 1차 T 세포에 대한 결합, 및 T 세포-의존성 세포의 세포독성 검증에서 기능적 효능에 대해 테스트했다.

[0398] ELISA의 경우, 표시 농도에서 가용성 ProTriTAC 단백질을 고정화된 재조합 인간 CD3e (R&D Systems)와 함께 실온에서 15mg/ml 인간 혈청 알부민이 보충된 PBS에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 SuperBlock (Thermo Fisher)을 사용하여 차단하고, 0.05% Tween-20을 갖는 PBS를 사용하여 세정하고, 비-경쟁적 항-CD3 이디오타입 단일 클론 항체 11D3에 이어 과산화효소-표지된 2차 항체 및 TMB-ELISA 기질 용액 (Thermo Fisher)을 사용하여 검출했다.

[0399] 유세포 분석을 위해, 표시된 농도의 가용성 ProTriTAC 단백질을 정제된 인간 1차 T 세포와 함께 2% 소 태아 혈청 및 15mg/ml 인간 혈청 알부민을 갖는 PBS의 존재하에 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 2% 소 태아 혈청을 갖는 PBS로 세정하고 AlexaFluor 647-표지된 비-경쟁적 항-CD3 이디오타입 단일 클론 항체 11D3을 사용하여 검출하고 데이터를 FlowJo 10 (FlowJo, LLC)을 사용하여 분석했다.

[0400] T 세포-의존성 세포의 세포독성 검증에서 기능적 효능을 위해, 표시된 농도에서 가용성 ProTriTAC 단백질을 정제된 휴지 인간 T 세포 (이펙터 세포) 및 HCT116 암 세포 (표적 세포)의 10:1 이펙터:표적 세포 비율로 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션했다. HCT116 표적 세포주는 루시퍼라제 리포터 유전자로 안정적으로 형질감염되어

ONE-Glo (Promega)에 의한 특정 T 세포-매개된 세포 사멸 측정을 가능하게 한다.

[0401] B. ProTriTAC는 설치류 종양 이종이식 모델에서 강력한 프로테아제 의존적 항종양 활성을 나타낸다.

[0402] ProTriTAC는 면역손상된 NCG 마우스에서 팽창된 인간 T 세포와 혼합된 HCT116 피하 이종이식 종양에서 생체내 이의 항-종양 활성에 대해 평가되었다. 구체적으로, 5x106 HCT116 세포를 0일차에 마우스당 2.5x106 팽창된 T 세포와 혼합하였다. ProTriTAC의 복용은 다음날에 q.d. x 10 스케쥴로 복강 주사를 통해 시작하여 수행되었다. 종양 부피 측정은 캘리퍼 측정을 사용하여 결정되었고 지정된 시간에 공식 V = (길이 x 너비 x 너비)/2를 사용하여 계산되었다.

[0403] C. 예시적인 ProTriTAC 삼중특이적 분자의 발현, 정제 및 안정성

[0404] 단백질 생산

[0405] 유도성 융합 단백질 분자를 인코딩하는 서열을 리더 서열이 선행되고 6x 히스티딘 태그 (서열 번호: 205)가 뒤따르는 포유동물 발현 벡터 pcDNA 3.4 (Invitrogen) 안으로 클로닝하였다. Expi293F 세포 (Life Technologies A14527)는 Expi 293 배지에서 0.2 내지 8 x 1e6 세포/ml 사이의 Optimum Growth Flasks (Thomson)에서 현탁액으로 유지되었다. 정제된 플라스미드 DNA를 Expi293 Expression System Kit (Life Technologies, A14635) 프로토콜에 따라 Expi293 세포로 형질감염시키고 형질감염 후 4-6일 동안 유지했다. 대안적으로 융합 단백질 분자를 인코딩하는 서열을 CHO-DG44 dhfr-세포로 형질감염시킨 포유동물 발현 벡터 pDEF38 (CMC ICOS) 안으로 클로닝하고, 안정한 풀을 생성하고, 정제 이전 최대 12일 동안 생산 배지에서 배양하였다. 컨디셔닝된 배지에서 예시적인 융합 단백질의 양은 표준 곡선에 대한 대조 융합 단백질을 사용하여 Protein A 팁 (ForteBio/Pall)이 있는 Octet RED 96 기기를 사용하여 정량화되었다. 어느 한 숙주 세포로부터의 컨디셔닝된 배지를 여과하고 친화성 및 탈염 크로마토그래피에 의해 부분적으로 정제하였다. 융합 단백질은 이어서 이온 교환에 의해 그리고 부형제를 함유하는 중성 완충액에 제형화된 분획 풀링에 의해 연마되었다. 최종 순도는 1290 LC 시스템에서 중성 pH에서의 부형제를 갖는 수성/유기 이동상에서 분해된 Acquity BEH SEC 200 1.7u 4.6 x 150mm 컬럼 (Waters Corporation)을 사용한 SDS-PAGE 및 분석 SEC과 Chemstation CDS 소프트웨어 (Agilent)와 통합된 피크에 의해 평가되었었다. CHO 숙주 세포에서 정제된 융합 단백질은 아래 묘사된 SDS-PAGE에 나타나 있다.

[0406] 안정성 평가

[0407] 두 가지 제형에서 정제된 융합 단백질을 멸균 튜브에 부분-분취하고 각각 -80℃ 및 실온에서 1시간 초과를 포함하는 5회의 동결-해동 주기 및 37℃에서 1주 동안 인큐베이션에 의해 스트레스를 가하였다. SpectraMax M2 및 SoftMaxPro 소프트웨어 (Molecular Devices), SDS-PAGE 및 분석 SEC와 함께 UV 투명 96 웰 플레이트 (Corning 3635)를 사용하여 UV 분광법에 의해 스트레스를 받은 샘플이 농도 및 탁도에 대해 평가되었고 대조군 비-스트레스 샘플의 동일한 분석과 비교되었다. 293 숙주 세포로부터 정제된 단일 예시적인 ProTriTAC 분자에 대한 대조군 및 스트레스 샘플의 분석 SEC로부터의 크로마토그램의 오버레이가 아래에 묘사되어 있다.

[0408] 결과는 ProTriTAC가 CHO 안정한 풀로부터의 보통의 TriTAC에 필적하는 수율로 생산되었다는 것; 및 단백질은 1주 동안 반복된 동결-해동과 37℃ 후에 안정적이었다는 것 나타낸다.

[0409] D. 생체내 3주간 사이노몰구스 원숭이 약동학 연구에서 ProTriTAC의 기능적 차폐 및 안정성의 입증

[0410] 단일 용량의 PSMA-표적화 ProTriTAC (서열 번호 C1872), 절단 불가능한 ProTriTAC (서열 번호: 187), 차폐되지 않은/절단 불가능한 TriTAC (서열 번호: 190) 및 프로테아제-활성화된 ProTriTAC (서열 번호: 188)를 모방한 활성 약물을 정맥 주사를 통해 0.1mg/kg으로 사이노몰구스 원숭이에 투여하였다. 혈장 샘플은 표지된 시점에 수집되었다. ProTriTAC 농도는 MSD 분석 (Meso Scale Diagnostic, LLC)에서 비오틴화된 재조합 인간 PSMA (R&D 시스템) 및 11D3 클로닝된 설포-태그된 항-CD3 이디오타입 항체로 리간드 결합 분석을 사용하여 결정되었다. 약동학적 매개변수는 정맥내 볼루스 투여 경로와 일치하는 비-구획 접근법을 사용하여 Phoenix WinNonlin 약동학적 소프트웨어를 사용하여 추정되었다.

[0411] 생체내 전구약물 전환율을 계산하기 위해, P는 전구약물의 농도이고, A는 활성 약물의 농도이고, k_a는 순환 중 전구약물 활성화의 속도이고, $k_{c,P}$는 전구약물의 청소율이고 $k_{c,A}$는 활성 약물의 청소율인 다음의 미분 방정식의 시스템을 풀어 순환 중인 활성 약물의 농도를 추정하였다.

[0412] $$\frac{dP}{dt} = -k_{c,P}P$$

$$\frac{dA}{dt} = k_a P - k_{c,A} A$$

[0413]

[0414] 전구약물, 활성 약물 및 절단 불가능한 전구약물 대조군 ($k_{c,NCLV}$)의 청소율은 사이노몰구스 원숭이에서 경험적으로 결정되었다. 순환에서 전구약물 활성화의 속도를 추정하기 위해, 본 발명자들은 절단 가능한 전구약물과 절단 불가능한 전구약물의 청소율 간의 차이가 순환에서 비-특이적 활성화에서만 발생한다고 가정했다. 따라서, 순환중인 활성 약물로의 전구약물 전환율은 절단 불가능한 전구약물에서 절단 가능한 전구약물의 청소율을 차감함에 의해 추정했다.

$$k_a = k_{c,NCLV} - k_{c,P}$$

[0415]

[0416] 순환중인 전구약물의 초기 농도는 경험적으로 결정되었고 활성 약물의 초기 농도는 제로인 것으로 가정되었다.

[0417] **결과 및 논의**

[0418] 실시예 28의 결과는, 치료 활성이 혈청 알부민과 활성 폴리펩타이드 둘 모두에 결합하는 차폐 도메인에 의해 차폐되는, 사이토카인 또는 이의 기능적 단편 또는 뮤테인 또는 항-CD3 scFV와 같은 원하는 치료 활성을 갖는 폴리펩타이드를 함유하는 융합 단백질이 제조될 수 있음을 나타낸다. 차폐 도메인은 프로테아제 절단 가능한 링커를 통해 활성 도메인에 작동 가능하게 연결된다. 결과는 이 유형의 융합 단백질이 종양에서와 같이 치료 활성의 원하는 위치에서 프로테아제 절단시 활성화되는 비활성 단백질로서 투여될 수 있음을 나타낸다.

[0419] 실시예 28에서 사용된 융합 단백질의 아미노산 서열은 서열 번호: 183-190으로 제공된다.

[0420] 샘플 융합 단백질 작제물은 표 3에 자세히 설명되어 있다. 표 3에서 "L"은 "링커"의 약어이고 "cleav. link."는 "절단 가능한 링커"의 약어이다. 다른 약어 "mIFNg"는 마우스 인터페론 감마 (IFNg)를 나타내고; "hAlbumin"은 인간 혈청 알부민 (HSA)을 나타내고; "mAlbumin"은 마우스 혈청 알부민을 나타낸다.

표 3: 작제물 치환 표

작제물 명	작제물 상세
ACP01	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP02	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP03	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP50	(항-EpCAM)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP51	(항-EpCAM)-링커-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP52	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM)-6xHis
ACP53	m 알부민-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-m 알부민-6xHis
ACP54	m 알부민-(절단가능한 링커)-mIFNg-링커-mIFNg-(절단가능한 링커)-m 알부민-6xHis
ACP30	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP55	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis-C-태그
ACP56	(항-FOLR1)-링커-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP57	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-FOLR1)-6xHis
ACP58	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM)-6xHis
ACP59	(항-FOLR1)-링커-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP60	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-FOLR1)-6xHis
ACP61	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-mIFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-FN(CGS-2)-6xHis
ACP63	항-FN CGS-2 scFv (Vh/Vl)-6xHis
ACP69	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg

[0421]

[0422]

ACP70	마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-(항-HSA)
ACP71	마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-m 알부민-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-m 알부민
ACP72	m 알부민-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-m 알부민-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg
ACP73	m 알부민-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-m 알부민-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-m 알부민
ACP74	m 알부민-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-5mer 링커-m 알부민-5mer 링커-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-m 알부민
ACP75	m 알부민-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-10mer 링커-m 알부민-10mer 링커-(절단가능한 링커)-마우스 IFNg-(절단가능한 링커)-m 알부민
ACP78	(항-HSA)-링커-마우스_IFNg-링커-(항-HSA)-링커-마우스_IFNg-링커-(항-HSA)_(절단불가능한_대조군)
ACP134	항-HSA-(절단가능한 링커)-마우스_IFNg-(절단가능한 링커)-항-HSA-(절단가능한 링커)-마우스_IFNg-(절단가능한 링커)-항-HSA-L-항-FOLR1
ACP135	항-FOLR1-L-HSA-(절단가능한 링커)-마우스_IFNg-(절단가능한 링커)-HSA-(절단가능한 링커)-마우스_IFNg-(절단가능한 링커)-HSA
ACP04	인간 p40-뮤어라인 p35-6xHis
ACP05	인간 p40-인간 p35-6xHis
ACP34	마우스 p35-(절단가능한 링커)-마우스 p40-6xHis
ACP35	마우스 p35-GS-(절단가능한 링커)-GS-마우스 p40-6xHis
ACP36	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 p40-마우스 p35-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP37	(항-EpCAM)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-마우스 p40-마우스 p35-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP79	(항-EpCAM)-링커-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIL12-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP80	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIL12-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM)-6xHis
ACP06	차단제 12-링커-(절단가능한 링커)-인간 p40-링커-마우스 p35-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis

ACP07	차단제 12-링커-(절단가능한 링커)-인간 p40-링커-마우스 p35-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-FOLR1)-6xHis
ACP08	(항-FOLR1)-링커-차단제 12-링커-(절단가능한 링커)-인간 p40-링커-마우스 p35-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP09	(항-HSA)-링커-차단제 12-링커-(절단가능한 링커)-인간 p40-링커-마우스 p35-6xHis
ACP10	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-인간 p40-L-마우스 p35-(절단가능한 링커)-링커-차단제 12-6xHis
ACP11	인간_p40-링커-마우스_p35-(절단가능한 링커)-링커-차단제 12-링커-(항-HSA)-6xHis
ACP91	인간_p40-링커-마우스_p35-링커-링커-차단제-링커-(항-HSA)_(절단 불가능한_대조군)
ACP136	인간 p40-L-마우스 p35-(절단가능한 링커)-차단제
ACP138	인간_p40-L-마우스_p35-(절단가능한 링커)-차단제-L-(항-HSA)-L-FOLR1
ACP139	항-FOLR1-L-인간_p40-L-마우스_p35-(절단가능한 링커)-차단제 12-L-(항-HSA)
ACP140	항-FOLR1-(절단가능한 링커)-인간_p40-L-마우스_p35-(절단가능한 링커)-차단제 12-L-(항-HSA)
ACP12	(항-EpCAM)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-차단제 2-6xHis
ACP13	(항-EpCAM)-차단제 2-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP14	차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-IL2- (절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP15	차단제 2-링커-(항-HSA)-링커-(절단가능한 링커)- IL2 -6xHis
ACP16	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(절단가능한 링커)-차단제 2-6xHis
ACP17	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(절단가능한 링커)-차단제 2-6xHis
ACP18	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-vh(절단가능한 링커)vl-6xHis
ACP19	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-링커-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM) -6xHis
ACP20	IL2-(절단가능한 링커)-차단제 2-6xHis
ACP21	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-6xHis
ACP22	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM)-6xHis
ACP23	(항-FOLR1)-(절단가능한 링커)-차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)- IL2-6xHis
ACP24	(차단제 2)-(절단가능한 링커)-(IL2)-6xHis
ACP25	차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP26	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제(NARA1 Vh/Vl)
ACP27	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제(NARA1 Vl/Vh)

[0423]

ACP28	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-(NARA1 Vh/Vl)-링커-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM)
ACP29	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-(NARA1 Vl/Vh)-링커-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM)
ACP38	IL2-(절단가능한 링커)-차단제-(항-HSA)-(항-EpCAM)-6xHis
ACP39	(항-EpCAM)-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-차단제 2-(절단가능한 링커)-IL-2-6xHis
ACP40	CD25ecd-링커-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP41	IL2-(절단가능한 링커)-링커-CD25ecd-6xHis
ACP42	(항-HSA)-링커-CD25ecd-링커-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP43	IL2-(절단가능한 링커)-링커-CD25ecd-링커-(항-HSA)-6xHis
ACP44	IL2-(절단가능한 링커)-링커-CD25ecd-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP45	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP46	IL2-(절단가능한 링커)-링커 L-vh(절단가능한 링커)vl-링커-(항-HSA)-L-(항-EpCAM)-6xHis
ACP47	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단 가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제 2-6xHis
ACP48	IL2-(절단가능한 링커)-차단제 2-링커-(항-HSA)-6xHis
ACP49	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-링커-(항-HSA)-6xHis
ACP92	(항-HSA)-(16mer 절단가능한 링커)-IL2-(16mer 절단가능한 링커)-(항-HSA)-6XHis
ACP93	(항-EpCAM)-(항-HSA)-(항-EpCAM)-차단제 2-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP94	(항-EpCAM)-(항-HSA)-차단제 2-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP95	(항-EpCAM)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP96	(항-EpCAM)-(16mer 절단가능한 링커)-IL2-(16mer 절단가능한 링커)-(항-HSA)
ACP97	(항-EpCAM)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP99	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP100	(항-EpCAM)-링커-IL2-6xHis
ACP101	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP102	(항-EpCAM)-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제-6xHis
ACP103	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-링커-(항-HSA)-링커-(antil-FOLR1)-6xHis
ACP104	(항-FOLR1)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제 2-6xHis
ACP105	차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-FOLR1)-6xHis
ACP106	(항-FOLR1)-링커-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-차단제-링커-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP107	차단제 2-링커-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-IL2-링커-(항-FOLR1)-6xHis
ACP108	(항-EpCAM)-IL2-(Dually 절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제-6xHis

[0424]

ACP117	항-FN CGS-2 scFv (Vh/Vl)-6xHis
ACP118	NARA1 Vh/Vl 절단 불가능한
ACP119	NARA1 Vh/Vl 절단 가능한
ACP120	NARA1 Vl/Vh 절단 불가능한
ACP121	NARA1 Vl/Vh 절단 가능한
ACP124	IL2-링커-(항-HSA)-링커-링커-차단제_(절단 불가능한_대조군)
ACP132	IL2-L-HSA
ACP141	IL2-L-인간_알부민
ACP142	IL2-(절단가능한 링커)-인간_알부민
ACP144	IL2-(절단가능한 링커)-HSA-(절단가능한-링커)차단제-L-(항-FOLR1)
ACP145	항-FOLR1-L-IL2-(절단가능한 링커)-HSA-링커-(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP146	항-FOLR1-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-HSA-링커-(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP133	IL2-6x His
ACP147	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(절단가능한 링커)-차단제 2-L-(항-EpCAM)
ACP148	(항-EpCAM)-L-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-L-(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP149	(항-EpCAM)-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-L-(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP31	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNa1-(절단가능한 링커)-(항-HSA)
ACP32	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNa1(N+C trunc)-(절단가능한 링커)-(항-HSA)
ACP33	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNa1(C trunc)-(절단가능한 링커)-(항-HSA)
ACP131	mIFNa1
ACP125	항-HSA-(절단가능한 링커)-mIFNa1
ACP126	mIFNa1-(절단가능한 링커)-(항-HSA)
ACP127	마우스_알부민-(절단가능한 링커)-mIFNa1-(절단가능한 링커)-마우스_알부민
ACP128	마우스_알부민-(절단가능한 링커)-mIFNa1
ACP129	mIFNa1-(절단가능한 링커)-mAlb
ACP150	(항-FOLR1)-L-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNa1-(절단가능한 링커)-(항-HSA)
ACP151	항-FOLR1-L-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-mIFNa1-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-L-(항-FOLR1)
ACP152	(항-HSA)-L-mIFNa1-L-(항-HSA)_(절단 불가능한_대조군)
ACP153	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP154	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP155	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP156	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP157	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2

[0425]

[0426] **서열 표**

서열 번호	명칭	서열
1	인간 IL-2	MYRMQLLSCI ALSLALVTNS APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIISTLT
2	인간 혈청 알부민	MKWVTFISLL FLFSSAYSRG VFRRDAHKSE VAHRFKDLGE ENFKALVLIA FAQYLQQCPF EDHVKLVNEV TEFAKTCVAD ESAENCDKSL HTLFGDKLCT VATLRETYGE MADCCAKQEP ERNECFLQHK DDNPNLPRLV RPEVDVMCTA FHDNEETFLK KYLYEIARRH PYFYAPELLF FAKRYKAAFT ECCQAADKAA CLLPKLDELR DEGKASSAKQ GLKCASLQKF GERAFKAWAV ARLSQRFPKA EFAEVSKLVT DLTKVHTECC HGDLLECADD RADLAKYICE NQDSISSKLK ECCEKPLLEK SHCIAEVEND EMPADLPSLA ADFVGSKDVC KNYAEAKDVF LGMFLYEYAR RHPDYSVVLL LRLAKTYETT LEKCCAAADP HECYAKVFDE FKPLVEEPQN LIKQNCELFE QLGEYKFQNA LLVRYTKKVP QVSTPTLVEV SRNLGKVGSK CCKHPEAKRM PCAEDCLSVF LNQLCVLHEK TPVSDRVTKC CTESLVNGRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALV ELVKHK PKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGL
45	ACP12 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTIS YDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVS Sggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevl nlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLE WVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWD ALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKAS QNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDF ATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHH
46	ACP13 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTIS YDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVS SggggsggggsggggsgggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKG LEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSN

[0427]

		WDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCK ASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPE DFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAK TTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptss stkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivle lkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
47	ACP14 (IL2 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSY TYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGW YQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYT YPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkkt qlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgs ettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
48	ACP15 (IL2 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSY TYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGW YQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYT YPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsSGGPGPAGM KGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhl rprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
49	ACP16 (IL2 융합 단백질)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisnin vivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsgggg sggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTL AWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSA SVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGT DFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH

[0428]

50	ACP17 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTIS YDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVS Sggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevl nlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSL YLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGS DIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
51	ACP18 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTIS YDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVS Sggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevl nlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAW VRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAV YYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSggpgpagmkglpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRV TITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
52	ACP19 (IL2 융합 단백질)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisnin vivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsg gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVA AIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALD YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNV GTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQ AGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISR DNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHH**

[0429]

[0430]

53	ACP20 (IL2 융합 단백질)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisnin vivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPG GSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRD NAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYS ASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKH HHHHH
54	ACP21 (IL2 융합 단백질)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisnin vivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsg gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVA AIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALD YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNV GTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
55	ACP22 (IL2 융합 단백질)	aptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisnin vivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsg gggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVA AIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALD YWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNV GTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYY CQQYYTYPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLS CAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGG GLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRF TISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHH
56	ACP23 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGS TNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVT VSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVR QAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGD RVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLT ISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfk

		fympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltH HHHHH
57	ACP24 (IL2 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSY TYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGW YQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYT YPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkf ympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltH HHHHH
58	ACP25 (IL2 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSY TYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGW YQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYT YPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkkt qlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgs ettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
59	ACP26 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTIS YDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVS Sggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevl nlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRPGQ GLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARW RGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSggggsggggsggggsDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCK ASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHP VEEEDAATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKHHHHHHHEPEA
60	ACP27 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTIS YDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVS Sggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevl nlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTL YAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgg ggsggggsggggsggggsDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQK PGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPYTF GGGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEW

[0431]

		VKQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSA VYFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSHHHHHHHEPEA
61	ACP28 (IL2 융합 단백질)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmlttfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisnin vivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsg gggsQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINP GSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRGDGYYAYF DVWGAGTTVTVSSggggsggggsggggsDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDG DSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATY YCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQ AGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISR DNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHHEPEA
62	ACP29 (IL2 융합 단백질)	aptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmlttfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisnin vivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsg gggsDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYA ASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKgg ggsggggsggggsQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRPGQGLE WIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRGD GYYAYFDVWGAGTTVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASG FTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQ MNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQ AGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISR DNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHHEPEA
63	IL2Ra	10 20 30 40 50 MDSYLLMWGL LTFIMVPGCQ AELCDDDPPE IPHATFKAMA YKEGTMLNCE 60 70 80 90 100 CKRGFRRIKS GSLYMLCTGN SSHSSWDNQC QCTSSATRNT TKQVTPQPEE 110 120 130 140 150 QKERKTTEMQ SPMQPVDQAS LPGHCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY 160 170 180 190 200 QCVQGYRALH RGPAESVCKM THGKTRWTQP QLICTGEMET SQFPGEEKPQ 210 220 230 240 250 ASPEGRPESE TSCLVTTTDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ VAVAGCVFLL 260 270 ISVLLLSGLT WQRRQRKSRR TI

[0432]

64	IL2Rb	10 20 30 40 50 MAAPALSWRL PLLILLLPLA TSWASAAVNG TSQFTCFYNS RANISCVWSQ 60 70 80 90 100 DGALQDTSCQ VHAWPDRRRW NQTCELLPVS QASWACNLIL GAPDSQKLTT 110 120 130 140 150 VDIVTLRVLC REGVRWRVMA IQDFKPFENL RLMAPISLQV VHVETHRCNI 160 170 180 190 200 SWEISQASHY FERHLEFEAR TLSPGHTWEE APLLTLKQKQ EWICLETLTP 210 220 230 240 250 DTQYEFQVRV KPLQGEFTTW SPWSQPLAFR TKPAALGKDT IPWLGHLLVG 260 270 280 290 300 LSGAFGFIIL VYLLINCRNT GPWLKKVLKC NTPDPSKFFS QLSSEHGGDV 310 320 330 340 350 QKWLSSPFPS SSFSPGGLAP EISPLEVLER DKVTQLLLQQ DKVPEPASLS 360 370 380 390 400 SNHSLTSCFT NQGYFFFHLP DALEIEACQV YFTYDPYSEE DPDEGVAGAP 410 420 430 440 450 TGSSPQPLQP LSGEDDAYCT FPSRDDLLLF SPSLLGGPSP PSTAPGGSGA 460 470 480 490 500 GEERMPPSLQ ERVPRDWDPQ PLGPPTPGVP DLVDFQPPPE LVLREAGEEV 510 520 530 540 550 PDAGPREGVS FPWSRPPGQG EFRALNARLP LNTDAYLSLQ ELQGQDPTHL V
65	IL2Rg	10 20 30 40 50 MLKPSLPFTS LLFLQLPLLG VGLNTTILTP NGNEDTTADF FLTTMPTDSL 60 70 80 90 100 SVSTLPLPEV QCFVFNVEYM NCTWNSSSEP QPTNLTLHYW YKNSDNDKVQ 110 120 130 140 150 KCSHYLFSEE ITSGCQLQKK EIHLYQTFVV QLQDPREPRR QATQMLKLQN 160 170 180 190 200 LVIPWAPENL TLHKLSESQL ELNWNNRFLN HCLEHLVQYR TDWDHSWTEQ 210 220 230 240 250 SVDYRHKFSL PSVDGQKRYT FRVRSRFNPL CGSAQHWSEW SHPIHWGSNT 260 270 280 290 300 SKENPFLFAL EAVVISVGSM GLIISLLCVY FWLERTMPRI PTLKNLEDLV 310 320 330 340 350 TEYHGNFSAW SGVSKGLAES LQPDYSERLC LVSEIPPKGG ALGEGPGASP 360 CNQHSPYWAP PCYTLKPET
66	ACP04 (인간 p40/뮤어	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkk edgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecq edsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqg kskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllktt

[0433]

	라인 p35 IL12 융합 단백질)	ddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqte fqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaHH HHHH
67	ACP05 (인간 p40/뮤어 라인 p35 IL12 융합 단백질)	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkk edgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecq edsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqg kskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryysswsewasvpcsggggsggggsggggsrnlpvatpdpgmfpclhhs qnllravsnmlqkarqtlefypctseeidheditkdktstveaclplcltknesclnsretsfitngsclasrktsfmmalclssiyedlk myqvefktmnakllmdpkrqifldqnmlavidelmqalnfnsetvpqkssleepdfyktkiklcillhafriravtidrvmsylna sHHHHHH
68	ACP06 (인간 p40/뮤어 라인 p35 IL12 융합 단백질)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggs ggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDN WGQGTMVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvv eldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkd qkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeesl pievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvft dktsatvicrknasisvraqdryysswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktarekl khysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhn hqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGM KGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSHHHHHHHEPEA
69	ACP07 (인간 p40/뮤어 라인 p35 IL12 융합 단백질)	QSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSG VPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggs ggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWV AFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDN WGQGTMVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvv eldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkd qkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeesl pievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvft

[0434]

		dktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktarekl khysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhn hqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGM KGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSS ISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYR QTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYV CNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHHHEPEA
70	ACP08 (인간 p40/뮤어 라인 p35 IL12 융합 단백질)	QVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGS TNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVT VSSggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTA PKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALL FGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAG MKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkgg evlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgd nkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstph syfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgp arclsqsrnllkttddmvktarcklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgs iyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinr vmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
71	ACP09 (인간 p40/뮤어 라인 p35 IL12 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAP KLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLF GTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHW VRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMK GLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevls hsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkey eysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfslt fcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparcls qsrnllkttddmvktarcklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyed

[0435]

		lkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmg ylssaHHHHHHEPEA
72	ACP10 (인간 p40/뮤어 라인 p35 IL12 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvke fgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvt cgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhkllkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvev sweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggs ggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclp pqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmkl cillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLT QPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRF SGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsgg ggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRY DGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQG TMVTVSSHHHHHHHEPEA
73	ACP11 (인간 p40/뮤어 라인 p35 IL12 융합 단백질)	iwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkk edgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeycysvecq edsacpaaeeslpievmvdavhkllkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqg kskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllktt ddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqte fqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSG GPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISC SGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQ AEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQ PGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRF TISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsg gggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV TVSSHHHHHHHEPEA

[0436]

74	IL12 p40 인간 (Uniprot 수탁 번호. P29460)	10 20 30 40 50 MCHQQLVISW FSLVFLASPL VAIWELKKDV YVVELDWYPD APGEMVVLTC 60 70 80 90 100 DTPEEDGITW TLDQSSEVLG SGKTLTIQVK EFGDAGQYTC HKGGEVLSHS 110 120 130 140 150 LLLLHKKEDG IWSTDILKDQ KEPKNKTFLR CEAKNYSGRF TCWWLTTIST 160 170 180 190 200 DLTFSVKSSR GSSDPQGVTC GAATLSAERV RGDNKEYEYS VECQEDSACP 210 220 230 240 250 AAEESLPIEV MVDAVHKLKY ENYTSSFFIR DIIKPDPPKN LQLKPLKNSR 260 270 280 290 300 QVEVSWEYPD TWSTPHSYFS LTFCVQVQGK SKREKKDRVF TDKTSATVIC 310 320 RKNASISVRA QDRYYSSSWS EWASVPCS
75	IL12 p35 마우스 (Uniprot 수탁 번호. P43431)	10 20 30 40 50 MCQSRYLLFL ATLALLNHLS LARVIPVSGP ARCLSQSRNL LKTTDDMVKT 60 70 80 90 100 AREKLKHYSC TAEDIDHEDI TRDQTSTLKT CLPLELHKNE SCLATRETSS 110 120 130 140 150 TTRGSCLPPQ KTSLMMTLCL GSIYEDLKMY QTEFQAINAA LQNHNHQQII 160 170 180 190 200 LDKGMLVAID ELMQSLNHNG ETLRQKPPVG EADPYRVKMK LCILLHAFST 210 RVVTINRVMG YLSSA

[0437]

76	IL12Rb-2	10 20 30 40 50 MAHIERGCSL AFMFIIFWLL IKAKIDACKR GDVTVKPSHV ILLGSTVNIT 60 70 80 90 100 CSLKPRQGCF HYSPRNKLIL YKFDRRINFH HGHSLNSQVI GLPLGITLEV 110 120 130 140 150 CKLAGINSDE IQICGAEIEV GVAKFQPQWL SCIQKGEQGI VACTWERGRD 160 170 180 190 200 THLYIEYILQ LSGPKNLIWQ KQCKDIYCDY LDFGINLIPE SPESNFTAKV 210 220 230 240 250 TAVNSLGSSS SLPSIFFLD IVRPLPPWDI RIKFQKASVS RCTLYWRDEG 260 270 280 290 300 LVLLNRLRYR PSNSRLWNMV NVTKAKGRHD LLDLKPFTEY EFQISSKLHL 310 320 330 340 350 YKGSWSDWSE SLRAQIPEEE RIGMLAWMAM KRHIDYSRQQ ISLFWKHLSV 360 370 380 390 400 SEARGKILHY QVTLQELIGK KAMIQNITGH ISNTIVIERI GNWAVAVSAA 410 420 430 440 450 NSKGSSLPIE IHIHNLCERG LLARRQVSAN SEGMMNILVI WQPPKDPSA 460 470 480 490 500 VQEYVVENRE LHPGGDIQVR LNWLRSRPYN VSALISENIK SYICYEIRVY 510 520 530 540 550 ALSGDQGGCS SILGNSKHKA PLSGPHINAI IEEKGSILIS WNSIPVQEQM 560 570 580 590 600 GCLLHYRIYM KERDSNSQPQ LCEIPYRVSQ NSHPINSLQP RVTYVLWMIA 610 620 630 640 650 LIAAGESSHG NEREFCLQGK ANWMAFVAPS ICIAIIMVGI FSIHYFQQKV 660 670 680 690 700 FVLLAALRPQ WCSREIPDPA NSTCAKKYPI AEEKTQLPLD RLLIDWPTPE 710 720 730 740 750 DPEPLVISEV LHQVTPVFRH PPCSNWPQRE KGIQGHQASE KDNMHSASSP 760 770 780 790 800 PPPRALQAES RQLVDLYKVL ESRGSDPKPE HPACPWTVLP AGDLPTHDGY 810 820 830 840 850 LPSNIDDLPS HEAPLADSLE ELEPQHISLS VFPSSSLHPL TFSCGDKLTL 860 DQLNMRCDSL ML
77	IL12Rb-1	10 20 30 40 50 MEPLVTWVVP LLFLFLLSRQ GAACRTSECC FQDPPYPDAD SGSASGPRDL 60 70 80 90 100 RCYRISSDRY ECSWQYEGPT AGVSHFLRCC LSSGRCCYFA AGSATRLQFS 110 120 130 140 150 DQAGVSVLYT VTLWVESWAR NQTEKSPEVT LQLYNSVKYE PPLGDIKVSK 160 170 180 190 200 LAGQLRMEWE TPDNQVGAEV QFRHRTPSSP WKLGDCGPQD DDTESCLCPL 210 220 230 240 250 EMNVAQEFQL RRRQLGSQGS SWSKWSSPVC VPPENPPQPQ VRFSVEQLGQ 260 270 280 290 300 DGRRRLTLKE QPTQLELPEG CQGLAPGTEV TYRLQLHMLS CPCKAKATRT 310 320 330 340 350 LHLGKMPYLS GAAYNVAVIS SNQFGPGLNQ TWHIPADTHT EPVALNISVG 360 370 380 390 400 TNGTIMYWPA RAQSMTYCIE WQPVGQDGGL ATCSLTAPQD PDPAGMATYS 410 420 430 440 450 WSRESGAMGQ EKCYYITIFA SAHPEKLTLW STVLSTYHFG GNASAAGTPH 460 470 480 490 500 HVSVKNHSLD SVSVDWAPSL LSTCPGVLKE YVVRCRDEDS KQVSEHPVQP 510 520 530 540 550 TETQVTLSGL RAGVAYTVQV RADTAWLRGV WSQPQRFSIE VQVSDWLIFF 560 570 580 590 600 ASLGSFLSIL LVGVLGYLGL NRAARHLCPP LPTPCASSAI EFPGGKETWQ 610 620 630 640 650 WINPVDFQEE ASLQEALVVE MSWDKGERTE PLEKTELPEG APELALDTEL 660 SLEDGDRCKA KM

[0438]

78	IL-12 p35 인간 (Uniprot 수탁 번호. P29459)	10 20 30 40 50 MCHQQLVISW FSLVFLASPL VAIWELKKDV YVVELDWYPD APGEMVVLTC 60 70 80 90 100 DTPEEDGITW TLDQSSEVLG SGKTLTIQVK EFGDAGQYTC HKGGEVLSHS 110 120 130 140 150 LLLLHKKEDG IWSTDILKDQ KEPKNKTFLR CEAKNYSGRF TCWWLTTIST 160 170 180 190 200 DLTFSVKSSR GSSDPQGVTC GAATLSAERV RGDNKEYEYS VECQEDSACP 210 220 230 240 250 AAEESLPIEV MVDAVHKLKY ENYTSSFFIR DIIKPDPPKN LQLKPLKNSR 260 270 280 290 300 QVEVSWEYPD TWSTPHSYFS LTFCVQVQGK SKREKKDRVF TDKTSATVIC 310 320 RKNASISVRA QDRYYSSSWS EWASVPCS
79	IL-12 p40 마우스 (Uniprot 수탁 번호. P43432)	10 20 30 40 50 MCPQKLTISW FAIVLLVSPL MAMWELEKDV YVVEVDWTPD APGETVNLTC 60 70 80 90 100 DTPEEDDITW TSDQRHGVIG SGKTLTITVK EFLDAGQYTC HKGGETLSHS 110 120 130 140 150 HLLLHKKENG IWSTEILKNF KNKTFLKCEA PNYSGRFTCS WLVQRNMDLK 160 170 180 190 200 FNIKSSSSSP DSRAVTCGMA SLSAEKVTLD QRDYEKYSVS CQEDVTCPTA 210 220 230 240 250 EETLPIELAL EARQQNKYEN YSTSFFIRDI IKPDPPKNLQ MKPLKNSQVE 260 270 280 290 300 VSWEYPDSWS TPHSYFSLKF FVRIQRKKEK MKETEEGCNQ KGAFLVEKTS 310 320 330 TEVQCKGGNV CVQAQDRYYN SSCSKWACVP CRVRS
80	ACP01 (마우스 IFNg 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkd nqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMK GLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI

[0439]

		SGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSHHHHHH
81	ACP02 (마우스 IFNg 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkd nqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMK GLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffs nskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHH HH
82	ACP03 (마우스 IFNg 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkd nqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcggggsggggsgggg shgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakk dafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGL VQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGR FTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
83	인간 IFN-g (Uniprot 수탁 번호. P01579)	10 20 30 40 50 MKYTSYILAF QLCIVLGSLG CYCQDPYVKE AENLKKYFNA GHSDVADNGT 60 70 80 90 100 LFLGILKNWK EESDRKIMQS QIVSFYFKLF KNFKDDQSIQ KSVETIKEDM 110 120 130 140 150 NVKFFNSNKK KRDDFEKLTN YSVTDLNVQR KAIHELIQVM AELSPAAKTG 160 KRKRSQMLFR GRRASQ

[0440]

84	마우스 IFN-g (Uniprot 수탁 번호. P01580)	10 20 30 40 50 MNATHCILAL QLFLMAVSGC YCHGTVIESL ESLNNYFNSS GIDVEEKSLF 60 70 80 90 100 LDIWRNWQKD GDMKILQSQI ISFYLRLFEV LKDNQAISNN ISVIESHLIT 110 120 130 140 150 TFFSNSKAKK DAFMSIAKFE VNNPQVQRQA FNELIRVVHQ LLPESSLRKR KRSRC
85	ACP30 (마우스 IFNg 융합 단백질)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqk dgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfld iwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvv hqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
86	ACP31 (마우스 IFNa1 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlselt qqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvrae vwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTF SKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHEPEA
87	ACP32 (마우스 IFNa1 융합 단백질)	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlselt qqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvrae vwralsssanvSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFG MSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPE DTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHEPEA

[0441]

88	IFNgR1	10 20 30 40 50 MALLFLLPLV MQGVSRAEMG TADLGPSSVP TPTNVTIESY NMNPIVYWEY 60 70 80 90 100 QIMPQVPVFT VEVKNYGVKN SEWIDACINI SHHYCNISDH VGDPSNSLWV 110 120 130 140 150 RVKARVGQKE SAYAKSEEFA VCRDGKIGPP KLDIRKEEKQ IMIDIFHPSV 160 170 180 190 200 FVNGDEQEVD YDPETTCYIR VYNVYVRMNG SEIQYKILTQ KEDDCDEIQC 210 220 230 240 250 QLAIPVSSLN SQYCVSAEGV LHVWGVTIEK SKEVCITIFN SSIKGSLWIP 260 270 280 290 300 VVAALLLFLV LSLVFICFYI KKINPLKEKS IILPKSLISV VRSATLETKP 310 320 330 340 350 ESKYVSLITS YQPFSLEKEV VCEEPLSPAT VPGMHTEDNP GKVEHTEELS 360 370 380 390 400 SITEVVTTEE NIPDVVPGSH LTPIERESSS PLSSNQSEPG SIALNSYHSR 410 420 430 440 450 NCSESDHSRN GFDTDSSCLE SHSSLSDSEF PPNNKGEIKT EGQELITVIK 460 470 480 APTSFGYDKP HVLVDLLVDD SGKESLIGYR PTEDSKEFS
89	IFNgR2	10 20 30 40 50 MRPTLLWSLL LLLGVFAAAA AAPPDPLSQL PAPQHPKIRL YNAEQVLSWE 60 70 80 90 100 PVALSNSTRP VVYQVQFKYT DSKWFTADIM SIGVNCTQIT ATECDFTAAS 110 120 130 140 150 PSAGFPMDFN VTLRLRAELG ALHSAWVTMP WFQHYRNVTV GPPENIEVTP 160 170 180 190 200 GEGSLIIRFS SPFDIADTST AFFCYYVHYW EKGGIQQVKG PFRSNSISLD 210 220 230 240 250 NLKPSRVYCL QVQAQLLWNK SNIFRVGHLS NISCYETMAD ASTELQQVIL 260 270 280 290 300 ISVGTFSLLS VLAGACFFLV LKYRGLIKYW FHTPPSIPLQ IEEYLKDPTQ 310 320 330 PILEALDKDS SPKDDVWDSV SIISFPEKEQ EDVLQTL
90	ACP51 마우스 IFG 융합 단백질	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTI SYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVT VSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdg dmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkr krsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAV YYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
91	ACP52 마우스 IFG	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkd nqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMK GLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGM

[0442]

	융합 단백질	SWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPED TAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRL SCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNT VYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHH
92	ACP53 마우스 IFG 융합 단백질	eahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlrenyge ladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeqyneiltqccae adkescltpkldgvkekalvssvrqrmkcssmqkfgerafkawavarlsqtfpnadfaeitklatdltkvnkecchgdllecadd raelakymcenqatisskIqtccdkpllkkahclsevehdtmpadlpaiaadfvedqevcknyaeakdvflgtflyeysrrhpd ysvslllrlakkyeatlekccaeanppacygtvlaefqplveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaa rnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlp ekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGL PGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnsk akkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSeahkseiahryndl geqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlrenygeladcctkqeperne cflqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeqyneiltqccaeadkescltpkldgv kekalvssvrqrmkcssmqkfgerafkawavarlsqtfpnadfaeitklatdltkvnkecchgdllecaddraelakymcenqa tisskIqtccdkpllkkahclsevehdtmpadlpaiaadfvedqevcknyaeakdvflgtflyeysrrhpdysvslllrlakkyeat lekccaeanppacygtvlaefqplveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpe dqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalael vkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaHHHHHH
93	ACP54 마우스 IFG 융합 단백질	eahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydehaklvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlrenyge ladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamctsfkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeqyneiltqccae adkescltpkldgvkekalvssvrqrmkcssmqkfgerafkawavarlsqtfpnadfaeitklatdltkvnkecchgdllecadd raelakymcenqatisskIqtccdkpllkkahclsevehdtmpadlpaiaadfvedqevcknyaeakdvflgtflyeysrrhpd ysvslllrlakkyeatlekccaeanppacygtvlaefqplveepknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaa rnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvsehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlp ekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtcckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaSGGPGPAGMKGL PGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnsk akkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcggggsggggsggggshgtviesleslnnyfnssgidv eekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqaf nelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSeahkseiahryndlgeqhfkglvliafsqylqkcsydeha klvqevtdfaktcvadesaancdkslhtlfgdklcaipnlrenygeladcctkqepernecflqhkddnpslppferpeaeamcts fkenpttfmghylhevarrhpyfyapellyyaeqyneiltqccaeadkescltpkldgvkekalvssvrqrmkcssmqkfgera fkawavarlsqtfpnadfaeitklatdltkvnkecchgdllecaddraelakymcenqatisskIqtccdkpllkkahclsevehdt

[0443]

		mpadlpaiaadfvedqevcknyaeakdvflgtflyeysrrhpdysvslllrlakkyeatlekccaeanppacygtvlaefqplve epknlvktncdlyeklgeygfqnailvrytqkapqvstptlveaarnlgrvgtkcctlpedqrlpcvedylsailnrvcllhektpvs ehvtkccsgslverrpcfsaltvdetyvpkefkaetftfhsdictlpekekqikkqtalaelvkhkpkataeqlktvmddfaqfldtc ckaadkdtcfstegpnlvtrckdalaHHHHHH
94	ACP50 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFT FSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnss gidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqv qrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcggggsggggsggggshgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdm kilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrs rcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYY CTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
95	ACP55 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqk dgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfld iwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvv hqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
96	ACP56 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGF TFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfn ssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHEPEA
97	ACP57 마우스 IFG	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqk dgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCA ASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVY LQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEA

[0444]

	융합 단백질	
98	ACP58 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqk dgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfe vlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWY RQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVY YCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHHEPEA
99	ACP59 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGF TFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfn ssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnw qkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpes slrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHEPEA
100	ACP60 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqk dgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfe vlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMA WYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTA VYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEA
101	ACP61 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqk dgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfe vlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSW VRQAPGKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTA VYYCARGVGAFRPYRKHEWGQGTLVTVSRggggsggggsggggsSSELTQDPAVSVALG

[0445]

		QTVRITCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASL TTTGAQAEDEADYYCNSSPFEHNLVVFGGGTKLTVLHHHHHHHEPEA
102	ACP63 항-FN CGS-2 scFv	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGVGAFRPYRKHEWGQGTLVTVSRggggsggggsggggsSSELTQDPAVSVALGQTVRI TCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTTTG AQAEDEADYYCNSSPFEHNLVVFGGGTKLTVLHHHHHHHEPEA
103	ACP69 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqk dgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfld iwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvv hqllpesslrkrkrsrcHHHHHHHEPEA
104	ACP70 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarchgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqai snnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLP GSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGS GRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLV TVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfev lkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
105	ACP71 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarchgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqai snnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLP GSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCV ADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNP SLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQ CCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQ TFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQT CCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLY EYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLV KTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQ RLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKE FKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDT CCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgid veekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrq afnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLI AFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLR ENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGH

[0446]

		YLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSS VRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHG DLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLP AIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEK CCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKA PQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEH VTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALA ELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAH HHHHHEPEA
106	ACP72 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAK LVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPE RNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPE LLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGE RAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNY AEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLA EFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLG RVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCF SALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLK TVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGSh gtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkd afmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYN DLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLH TLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMC TSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTP KLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLA TDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCL SEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLL LRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEY GFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDIC TLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFS TEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdg dmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkr krsrcHHHHHHEPEA
107	ACP73 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAK LVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPE RNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPE LLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGE RAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNY AEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLA EFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLG RVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCF SALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLK TVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGSh gtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkd afmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYN DLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLH TLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMC TSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTP

[0447]

		KLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLA TDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCL SEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLL LRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEY GFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDIC TLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFS TEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdg dmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkr krsrcSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDE HAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTK QEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYF YAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQ KFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAE LAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEV CKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACY GTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEA ARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLV ERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKA TAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAHHHHHHEPEA
108	ACP74 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAK LVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPE RNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPE LLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGE RAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNY AEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLA EFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLG RVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCF SALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLK TVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGSh gtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkd afmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSggggsEAHKSEIAH RYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDK SLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAE AMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESC LTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEIT KLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKA HCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYS VSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKL GEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLS AILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHS DICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDT CFSTEGPNLVTRCKDALAggggsSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldi wrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvh qllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQ KCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGEL ADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVA RRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMK CSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECA DDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFV EDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEAN PPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTP

[0448]

		TLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCC SGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKH KPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAHHHHH HEPEA
109	ACP75 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAK LVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPE RNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPE LLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGE RAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNY AEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLA EFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLG RVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCF SALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLK TVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGSh gtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkd afmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsEAHKS EIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAA NCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFER PEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEAD KESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADF AEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLL KKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHP DYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLY EKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVED YLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTF HSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADK DTCFSTEGPNLVTRCKDALAggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidv eekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqaf nelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAF SQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRE NYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHY LHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSV RQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGD LLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAI AADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKC CAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAP QVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEH VTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALA ELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAH HHHHHEPEA
110	ACP78 마우스 IFG	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggshgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmki lqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrc ggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggshgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqi isfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcgggg sggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEW

[0449]

	융합 단백질	VSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSV SSQGTLVTVSSHHHHHHEPEA
111	ACP134 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqk dgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslr krkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfnssgidveekslfld iwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpqvqrqafnelirvv hqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSK FGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLR PEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGS LSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHHHEPEA
112	ACP135 마우스 IFG 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGF TFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtviesleslnnyfn ssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsiakfevnnpq vqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSC AASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTT LYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGShgtvies leslnnyfnssgidveekslfldiwrnwqkdgdmkilqsqiisfylrlfevlkdnqaisnnisvieshlittffsnskakkdafmsia kfevnnpqvqrqafnelirvvhqllpesslrkrkrsrcSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGN SLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRD NAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHEPEA
113	ACP34 마우스 IL-12 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhk nesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrq kppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSmwelekdvyvvevdwtpda pgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytchkggetlshshlllhkkengiwsteilknfknktflkce apnysgrftcswlvqrnmdlkfnikssssspdsravtcgmaslsaekvtldqrdyekysvscqedvtcptaeetlpielalearqq nkyenystsffirdiikpdppknlqmkplknsqvevsweypdswstphsyfslkffvriqrkkekmketeegcnqkgaflvek tstevqckggnvcvqaqdryynssckwacvpcrvrsHHHHHH
114	ACP35 마우스 IL-12	mdmrvpaqllgllllwlrgarcrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhk nesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrq kppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSggggs ggggsggggsmwelekdvyvvevdwtpdapgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytchkgg etlshshlllhkkengiwsteilknfknktflkceapnysgrftcswlvqrnmdlkfnikssssspdsravtcgmaslsaekvtldq rdyekysvscqedvtcptaeetlpielalearqqnkyenystsffirdiikpdppknlqmkplknsqvevsweypdswstphsy fslkffvriqrkkekmketeegcnqkgaflvektstevqckggnvcvqaqdryynssckwacvpcrvrsHHHHHH

[0450]

	융합 단백질	
115	ACP36 마우스 IL-12 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSmwelekdvyvvevdwtpdapgetvnltcdtpeed ditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytchkggetlshshlllhkkengiwsteilknfknktflkceapnysgrftcswlvq rnmdlkfnikssssspdsravtcgmaslsaekvtldqrdyekysvscqedvtcptaeetlpielalearqqnkyenystsffirdiik pdppknlqmkplknsqvevsweypdswstphsyfslkffvriqrkkekmketeegcnqkgaflvektstevqckggnvcvq aqdryynsscskwacvpcrvrsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidhe ditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlv aidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEV QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDT LYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS HHHHHH
116	ACP37 마우스 IL-12 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFT FSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSmwelekdvyvvevd wtpdapgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytchkggetlshshlllhkkengiwsteilknfknk tflkceapnysgrftcswlvqrnmdlkfnikssssspdsravtcgmaslsaekvtldqrdyekysvscqedvtcptaeetlpielal earqqnkyenystsffirdiikpdppknlqmkplknsqvevsweypdswstphsyfslkffvriqrkkekmketeegcnqkg aflvektstevqckggnvcvqaqdryynsscskwacvpcrvrsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddm vktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqai naalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGP GPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
117	ACP79 마우스 IL-12 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFT FSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSmwelekdvyvvevd wtpdapgetvnltcdtpeedditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytchkggetlshshlllhkkengiwsteilknfknk tflkceapnysgrftcswlvqrnmdlkfnikssssspdsravtcgmaslsaekvtldqrdyekysvscqedvtcptaeetlpielal earqqnkyenystsffirdiikpdppknlqmkplknsqvevsweypdswstphsyfslkffvriqrkkekmketeegcnqkg aflvektstevqckggnvcvqaqdryynsscskwacvpcrvrsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddm vktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqai naalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGP GPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGS LSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
118	ACP80	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSmwelekdvyvvevdwtpdapgetvnltcdtpeed ditwtsdqrhgvigsgktltitvkefldagqytchkggetlshshlllhkkengiwsteilknfknktflkceapnysgrftcswlvq

[0451]

	마우스 IL-12 융합 단백질	rnmdlkfniksssssspdsravtcgmaslsaekvtldqrdyckysvscqedvtcptaeetlpielalearqqnkyenystsffirdiik pdppknlqmkplknsqvevsweypdswstphsyfslkffvriqrkkekmketeegcnqkgaflvektstevqckggnvcvq aqdryynsscskwacpcrvrsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidhe ditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlv aidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSEV QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDT LYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQR ELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGT DYWGKGTQVTVSSHHHHHH
119	ACP91 Chimeric IL-12 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarciwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefg dagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknkttflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtc gaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevs weypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggs ggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclp pqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmk lcillhafstrvvtinrvmgylssaggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPS VSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGS KSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsggggs QVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDG SNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGT MVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
120	ACP136 Chimeric IL-12 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarciwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefg dagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknkttflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtc gaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevs weypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggs ggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclp pqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmk lcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVL TQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggs sggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI RYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNW GQGTMVTVSSHHHHHHHEPEA
121	ACP138 Chimeric IL-12 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarciwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitwtldqssevlgsgktltiqvkefg dagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknkttflrceaknysgrftcwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtc gaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevs weypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryyssswsewasvpcsggggsggggs ggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktclplelhknesclatretssttrgsclp pqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmk lcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsQSVL TQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYNDQRPSGVPD RFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggs sggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFI RYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNW GQGTMVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSC

[0452]

		AASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTV YLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHHHHHHHEPEA
122	ACP139 Chimeric IL-12 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpeedgitw tldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrftcwwltti stdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytssffirdiik pdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqdryysss wsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqtstlktcl plelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelmqslnh ngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggg gsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAP KLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLF GTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMH WVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAED TAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSL RLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDN AKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
123	ACP140 Chimeric IL-12 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSiwelkkdvyvveldwypdapgemvvltcdtpe edgitwtldqssevlgsgktltiqvkefgdagqytchkggevlshsllllhkkedgiwstdilkdqkepknktflrceaknysgrft cwwlttistdltfsvkssrgssdpqgvtcgaatlsaervrgdnkeyeysvecqedsacpaaeeslpievmvdavhklkyenytss ffirdiikpdppknlqlkplknsrqvevsweypdtwstphsyfsltfcvqvqgkskrekkdrvftdktsatvicrknasisvraqd ryyssswsewasvpcsggggsggggsggggsrvipvsgparclsqsrnllkttddmvktareklkhysctaedidheditrdqt stlktclplelhknesclatretssttrgsclppqktslmmtlclgsiyedlkmyqtefqainaalqnhnhqqiildkgmlvaidelm qslnhngetlrqkppvgeadpyrvkmklcillhafstrvvtinrvmgylssaSGGPGPAGMKGLPGSggggsgggg sggggsggggsggggsggggsQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPG TAPKLLIYYNDQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPA LLFGTGTKVTVLggggsggggsggggsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYG MHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLR AEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPG NSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISR DNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
124	ACP38 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehlldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS EVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSY TYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQG TTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVG WYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY YTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAG GSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHH
125	ACP39	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAA

[0453]

	IL-2 융합 단백질	SGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLY LQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVE SGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDT VRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVS SGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQK PGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYT FGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympk katelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHH HH**
126	ACP40 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcelcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnsshsswdnqcqct ssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqcvqgyralhrgpa esvckmthgktrwtqplictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsclvtttdfqiqtemaatmetsiftteyqgggggsgggg sggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmlt fkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiist ltHHHHHH
127	ACP41 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS ggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnss hsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqc vqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqplictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsclvtttdfqiqtemaatmetsiftte yqHHHHHH
128	ACP42 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgsly mlctgnsshsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgq mvyyqcvqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqplictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsclvtttdfqiqtemaat metsiftteyqggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldl qmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceya detativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
129	ACP43 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS ggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnss hsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqc vqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqplictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsclvtttdfqiqtemaatmetsiftte yqggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGG SLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
130	ACP44	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS ggggsggggsggggsggggsggggsggggselcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksgslymlctgnss hsswdnqcqctssatrnttkqvtpqpeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmvyyqc

[0454]

	IL-2 융합 단백질	vqgyralhrgpaesvckmthgktrwtqpqlictgemetsqfpgeekpqaspegrpesetsclvtttdfqiqtemaatmetsifttey qSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
131	ACP45 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptsstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
132	ACP46 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllllwlrgarcaptsstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSsggpgpagmkglpgsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSHHHHHH
133	ACP47 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptsstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
134	ACP48	mdmrvpaqllglllllwlrgarcaptsstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFS

[0455]

	IL-2 융합 단백질	KFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
135	ACP49 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS ggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLA WVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHH HH
136	ACP92 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltr mltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqs iistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
137	ACP93 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTF SKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsQVQLQESGGGLVQAG GSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDN AKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDYWGKGTQVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEV QLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTY SPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTT VTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGW YQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYT YPYTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfk fympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistlt HHHHHH
138	ACP94 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgareQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTF SKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGG SLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDN AKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGG SGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYS ASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKS

[0456]

		GGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
139	ACP95 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTF SKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNS LRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllld lqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
140	ACP96 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltr mltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqs iistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
141	ACP97 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFT FSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMN SLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlll dlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmce yadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAAS GFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYL QMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
142	ACP99 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
143	ACP100 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltH HHHHH

[0457]

144	ACP101 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSHHHHHH
145	ACP102 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltr mltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqs iistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQP GGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISR DNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGG GGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALI YSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEI KHHHHHH
146	ACP103 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS ggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLA WVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDT AVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLS ASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSG TDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsEVQLVES GGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAES VKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsgg ggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVA IINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWG QGTQVTVSSHHHHHH
147	ACP104 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcl eeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMK GLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSI SGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFT FSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNS LRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMT QSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSR FSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
148	ACP105	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAP GKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS

[0458]

[0459]

	IL-2 융합 단백질	LQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGP GPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevl nlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEV QLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDT LYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSS ggggsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQ REFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFD RIYWGQGTQVTVSSHHHHHH
149	ACP106 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGF TFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGG GLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRG RFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGG GGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGK APKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGG GTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldl qmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceya detativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
150	ACP107 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAP GKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISS LQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggggsggggsggggsggggsggggsEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLY AESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSG GPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkple evlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsQVQLQ ESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGSTNYAD SVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVTVSSHH HHHH
151	ACP108 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSG GPGPAGMKGLPGSrgetgpaaPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDT AVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsEVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRF TISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGG SGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAP KALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGT KVEIKHHHHHH
152	ACP117	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAP GKGLEWVSAISGSGGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC ARGVGAFRPYRKHEWGQGTLVTVSRggggsggggsggggsSSELTQDPAVSVALGQTVRI

	항-FN CGS-2 scFv	TCQGDSLRSYYASWYQQKPGQAPVLVIYGKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTTTG AQAEDEADYYCNSSPFEHNLVVFGGGTKLTVLHHHHHHHEPEA
153	ACP118 NARA1 Vh/Vl 절단 불가능	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRP GQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCA RWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSggggsggggsggggsDIVLTQSPASLAVSLGQRATI SCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTL NIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKHHHHHHHEPEA
154	ACP119 NARA1 Vh/Vl 절단 가능	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYLIEWVKQRP GQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCA RWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSDIVLTQSPASLAVSLG QRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQQKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSG TDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDPYTFGGGTKLEIKHHHHHHHEPEA
155	ACP120 NARA1 Vl/Vh 절단 불가능	mdmrvpaqllgllllwlrgarcDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQ QKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP YTFGGGTKLEIKggggsggggsggggsQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAFTNYL IEWVKQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSD DSAVYFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSHHHHHHHEPEA
156	ACP121 NARA1 Vl/Vh 절단 가능	mdmrvpaqllgllllwlrgarcDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDYDGDSYMNWYQ QKPGQPPKLLIYAASNLESGIPARFSGSGSGTDFTLNIHPVEEEDAATYYCQQSNEDP YTFGGGTKLEIKSGGPGPAGMKGLPGSQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCKASGYAF TNYLIEWVKQRPGQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSS LTSDDSAVYFCARWRGDGYYAYFDVWGAGTTVTVSSHHHHHHHEPEA

[0460]

157	ACP124 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsEVQL VESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLY AESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHH HHHHEPEA
158	ACP132 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsdahkse vahrfkdlgeenfkalvliafaqylqqcpfedhvklvnevtefaktcvadesaencdkslhtlfgdklctvatlretygemadcca kqepernecflqhkddnpnlprlvrpevdvmctafhdneetflkkylyeiarrhpyfyapellffakrykaafteccqaadkaacl lpkldelrdegkassakqrlkcaslqkfgerafkawavarlsqrfpkaefaevsklvtdltkvhtecchgdllecaddradlakyic enqdsissklkecccekpllekshciaevendempadlpslaadfveskdvcknyaeakdvflgmflyeyarrhpdysvvllrla ktyettlekccaaadphecyakvfdefkplveepqnlikqncelfeqlgeykfqnallvrytkkvpqvstptlvevsrnlgkvgsk cckhpeakrmpcaedylsvvlnqlcvlhektpvsdrvtkcctcslvnrrpcfsalevdetyvpkefnaetftfhadictlsekerqi kkqtalvelvkhkpkatkeqlkavmddfaafvekcckaddketcfaeegkklvaasqaalglHHHHHHHEPEA
159	ACP141 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltggggsggggsggggsdahkse vahrfkdlgeenfkalvliafaqylqqcpfedhvklvnevtefaktcvadesaencdkslhtlfgdklctvatlretygemadcca kqepernecflqhkddnpnlprlvrpevdvmctafhdneetflkkylyeiarrhpyfyapellffakrykaafteccqaadkaacl lpkldelrdegkassakqrlkcaslqkfgerafkawavarlsqrfpkaefaevsklvtdltkvhtecchgdllecaddradlakyic enqdsissklkecccekpllekshciaevendempadlpslaadfveskdvcknyaeakdvflgmflyeyarrhpdysvvllrla ktyettlekccaaadphecyakvfdefkplveepqnlikqncelfeqlgeykfqnallvrytkkvpqvstptlvevsrnlgkvgsk cckhpeakrmpcaedylsvvlnqlcvlhektpvsdrvtkcctcslvnrrpcfsalevdetyvpkefnaetftfhadictlsekerqi kkqtalvelvkhkpkatkeqlkavmddfaafvekcckaddketcfaeegkklvaasqaalglHHHHHHHEPEA
160	ACP142 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS dahksevahrfkdlgeenfkalvliafaqylqqcpfedhvklvnevtefaktcvadesaencdkslhtlfgdklctvatlretygc madccakqepernecflqhkddnpnlprlvrpevdvmctafhdneetflkkylyeiarrhpyfyapellffakrykaafteccqa adkaacllpkldelrdegkassakqrlkcaslqkfgerafkawavarlsqrfpkaefaevsklvtdltkvhtecchgdllecaddra dlakyicenqdsissklkecccekpllekshciaevendempadlpslaadfveskdvcknyaeakdvflgmflyeyarrhpdy svvllrlaktyettlekccaaadphecyakvfdefkplveepqnlikqncelfeqlgeykfqnallvrytkkvpqvstptlvevsrn lgkvgskcckhpeakrmpcaedylsvvlnqlcvlhektpvsdrvtkcctcslvnrrpcfsalevdetyvpkefnaetftfhadictl sekerqikkqtalvelvkhkpkatkeqlkavmddfaafvekcckaddketcfaeegkklvaasqaalglHHHHHHHEPE A
161	ACP144 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGS LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSA SFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggg gsggggsggggsQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQRE

[0461]

		FVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRI YWGQGTQVTVSSHHHHHHEPEA
162	ACP145 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfk fympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistlt SGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQA PGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSE VQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYT YSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVG WYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQY YTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
163	ACP146 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkl trmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfc qsiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTA VYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKG LPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAID SSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYW GQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGT NVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYC QQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
164	ACP133 IL-2- 6xHis (서열 번호.: 205 로 개시된 “6xHis”)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
165	ACP147	mdmrvpaqllgllllwlrgarcaptssstkktqlqlehllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkp leevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAGMKGLPGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGS

[0462]

	IL-2 융합 단백질	LRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNA KNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGS GGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSA SFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKggg gsggggsggggsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQREL VARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNALYGTDY WGKGTQVTVSSHHHHHHEPEA
166	ACP148 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSggggsggggsggggsaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfy mpkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSG GPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPG KGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYS PDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTV TVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWY QQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTY PYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
167	ACP149 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPG KQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVYYCNAL YGTDYWGKGTQVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltr mltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqs iistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVR QAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVY YCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggsSGGPGPAGMKGLPG SEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSS YTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQ GTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNV GWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQ YYTYPYTFGGGTKVEIKIIIIIIIIIIIIEPEA
168	ACP33 마우스 IFNa- 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfp qekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhr itvylrekkhspcawevvraevwralsssanvSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLR LSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNA KTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHEPEA
169	ACP131 마우스 IFNa	mdmrvpaqllgllllwlrgarccdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqiln iftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwral sssanvlgrlreckHHHHHHEPEA

[0463]

170	ACP125 마우스 IFNa- 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfp qekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhr itvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekHHHHHHHEPEA
171	ACP126 마우스 IFNa- 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarccdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqiln iftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwral sssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKF GMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRP EDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHEPEA
172	ACP127 마우스 IFNa- 융합 단백질	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAK LVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPE RNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPE LLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGE RAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNY AEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLA EFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLG RVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCF SALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLK TVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGSc dlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlh qqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGP AGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEV TDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECF LQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYA EQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKA WAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQ ATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKD VFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPL VEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGT KCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALT VDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVM DDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAHHHHHHEPEA
173	ACP128	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAK LVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPE RNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPE

[0464]

	마우스 IFNa-융합 단백질	LLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGE RAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNY AEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLA EFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLG RVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCF SALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLK TVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALASGGPGPAGMKGLPGSc dlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlh qqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekHHHHH HEPEA
174	ACP129 마우스 IFNa-융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarccdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqiln iftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwral sssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQ KCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGEL ADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVA RRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMK CSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECA DDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFV EDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEAN PPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTP TLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCC SGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKH KPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAHHHHH HEPEA
175	ACP150 마우스 IFNa-융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQT PGKQREFVAIINSVGSTNYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCN RNFDRIYWGQGTQVTVSSggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGF TFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQM NSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkralt llvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqq vgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGS EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTV SSHHHHHHHEPEA
176	ACP151 마우스 IFNa-융합 단백질	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPGPAGMKGLPGScdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfp qekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhr itvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQP GNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTIS RDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsQ VQLQESGGGLAQAGGSLSLSCAASGFTVSNSVMAWYRQTPGKQREFVAIINSVGST NYADSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNNLKPEDTAVYVCNRNFDRIYWGQGTQVT VSSHHHHHHHEPEA
177	ACP152	mdmrvpaqllglllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAP GKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI

[0465]

	마우스 IFNa-융합 단백질	GGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggscdlpqthnlrnkraltllvqmrrlsplsclkdrkdfgfpqekvdaqqikkaqaipvlseltqqilniftskdssaawnttlldsfcndlhqqlndlqgclmqqvgvqefpltqedallavrkyfhritvylrekkhspcawevvraevwralsssanvlgrlreekggggsggggsggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHHHEPEA
178	ACP153 (IL-2 컨쥬게이트)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpGPAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
179	ACP154 (IL-2 컨쥬게이트)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpPGGPAGIGpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpPGGPAGIGpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
180	ACP155 (IL-2 컨쥬게이트)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpALFKSSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA
181	ACP156 (IL-2 컨쥬게이트)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllldlqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsggggsggggsggggsggggsggggssggpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHHHEPEA

[0466]

182	ACP157 (IL-2 컨쥬게이트)	mdmrvpaqllglllwlrgarcaptssstkktqlqlehlllqmilnginnyknpkltrmltfkfympkkatelkhlqcleeelkpl eevlnlaqsknfhlrprdlisninvivlelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpPGGPAGIGalfkssfpPL AQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDT LYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSggggsgggsgggsgg gggsgggsgggsssggpPGGPAGIGalfkssfpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTF SSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAIDSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCAR DSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVG TNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGG GTKVEIKHHHHHHEPEA
183	EGFR (G8) 전구약물 C1486	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS VSSQGTLVTVSSGGGGKPLGLQARVVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQ VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGS*EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGK EREFVVAINWASGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINS GNYNFKDYEYDYWGQGTLVTVSS*HHHHHH
184	EGFR (G8) 절단 불가능한 전구약물 C1756	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS VSSQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGVVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQ VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGS*EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGK EREFVVAINWASGSTYYADSVKGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINS GNYNFKDYEYDYWGQGTLVTVSS*HHHHHH
185	EGFR (G8) 활성	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGS*EVQLVESGGG*

[0467]

	약물 C1300	*LVQPGGSLTLSCAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVVAINWASGSTYYADSVKGRFTI SRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEYDYWGQGTLVTVSS*HH HHHH
186	PSMA 전구약 물 C1872	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS VSSQGTLVTVSSGGGGKPLGLQARVVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQ VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGS*EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWVRQAPGK GLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQ GTQVTVSS*HHHHHH
187	PSMA 절단 불가능 한 전구약 물 C1873	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLE WVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLS VSSQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGVVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASS TGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQ PEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGL VQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQ VKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGT LVTVSSGGGGSGGGS*EVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWVRQAPGK GLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQ GTQVTVSS*HHHHHH
188	PSMA 활성 약물 C1875	VVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRG LIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGT KLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAIN WVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLK TEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGS*EVQLVESGGG LVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWVRQAPGKGLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTIS RDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGTQVTVSS*HHHHHH

[0468]

189	GFP TriTAC C646	*QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRS SYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNVGFEYWGQGTQVTVSS*GG GGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWV SSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSCAASGFTFNKYAINWV RQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTE DTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGGGSGGGGSGGGGSQTVVT QEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGNYPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTP ARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLHHHHHH
190	비-차폐된/절단 불가능한 TriTAC C1874	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGR DTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVT VSSGGGGSGGGGSGGVVGGGGTQTVVTQEPSLTVSPGGTVTLTCASSTGAVTSGN YPNWVQQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLSGVQPEDEAEYY CTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGSGGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLK LSCAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISR DDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTLVTVSSGGG GSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSCAASRFMISEYHMHWVRQAPGKGLEWVS TINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNAKNTLYLQMNSLKPEDTAVYYCDSYGYRGQGT QVTVSSHHHHHH
191	차단제 2 (IL2 차단제)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAAI DSSSYTYSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSgg ggsggggsggggsDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFRYSG VPSRFSGSGSGTDFTLTISSLQPEDFATYYCQQYYTYPYTFGGGTKVEIKHHHHHH
192	차단제 12 (IL-12 차단제)	mdmrvpaqllgllllwlrgarcQSVLTQPPSVSGAPGQRVTISCSGSRSNIGSNTVKWYQQLPGTAPKLLIYYN DQRPSGVPDRFSGSKSGTSASLAITGLQAEDEADYYCQSYDRYTHPALLFGTGTKVTVLggggsggggsgggg gsQVQLVESGGGVVQPGRSLRLSCAASGFTFSSYGMHWVRQAPGKGLEWVAFIRYDGSNKYYADSVK GRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCKTHGSHDNWGQGTMVTVSSHHHHHH

[0469]

[0470] 참조에 의한 통합

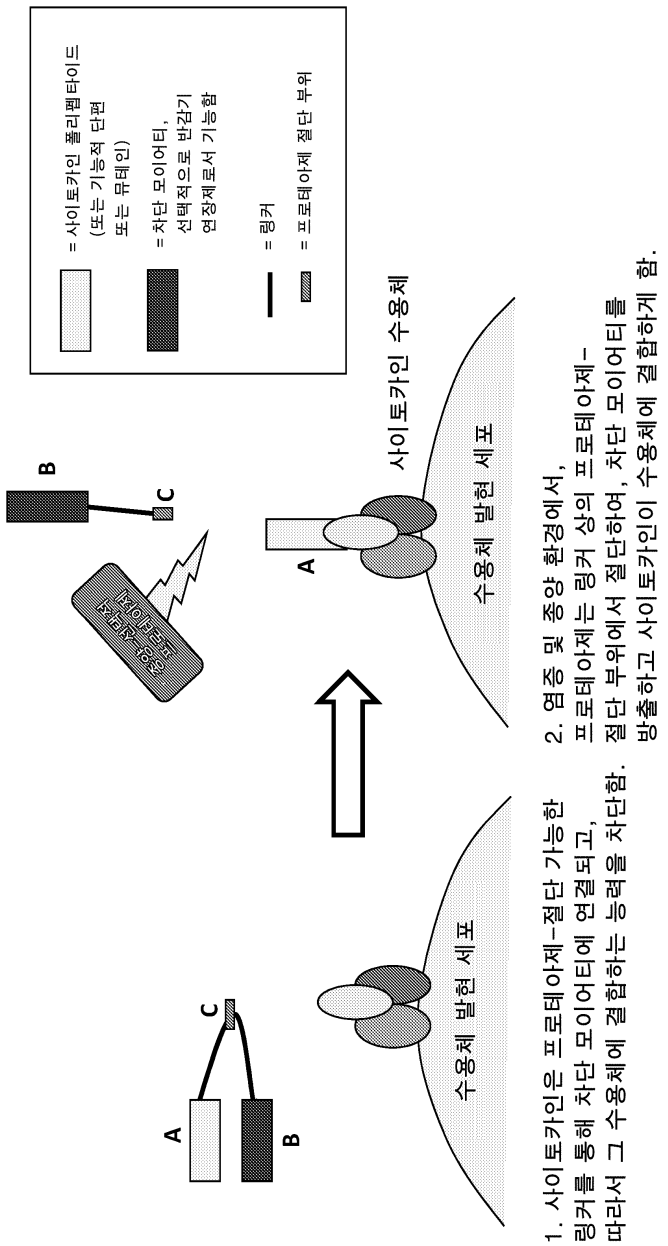
[0471] 본 명세서에 인용된 모든 특허 및 비-특허 공보의 전체 개시내용은 각각 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 포함된다.

[0472] 다른 실시형태

[0473] 상기 제시된 개시내용은 독립적인 유용성을 갖는 다수의 별개의 발명을 포함할 수 있다. 이들 발명 각각이 바람직한 형태(들)로 개시되었지만, 수많은 변형이 가능하기 때문에 본 명세서에 개시되고 예시된 그의 특정 실시형태는 제한적인 의미로 고려되어서는 안된다. 본 발명의 주제는 본 명세서에 개시된 다양한 요소, 특징, 기능 및/또는 특성의 모든 신규하고 불명확한 조합 및 하위조합을 포함한다. 다음의 청구범위는 특히 새롭고 불명료한 것으로 간주되는 특정 조합과 하위조합을 지적한다. 특징, 기능, 요소 및/또는 특성의 다른 조합 및 하위조합으로 구현된 발명은 본 출원, 본 출원에서 우선권을 주장하는 출원, 또는 관련 출원에서 청구될 수 있다. 상이한 발명에 관한 것이든 동일한 발명에 관한 것이든, 그리고 원래의 청구범위와 비교하여 범위가 더 넓거나, 더 좁거나, 동일하거나, 다른지 여부에 관계없이 이러한 청구범위는 또한 본 개시내용의 발명의 주제 내에 포함된 것으로 간주된다.

도면

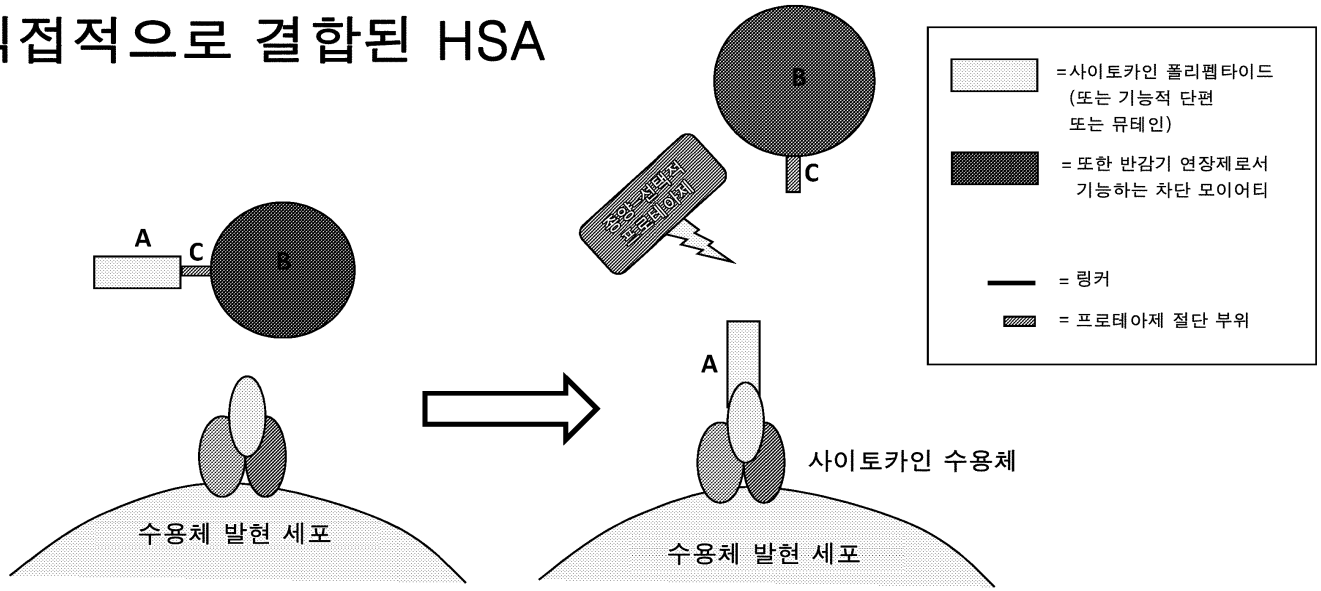
도면1a



1. 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함.

2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여, 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함.

직접적으로 결합된 HSA



1. 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함.

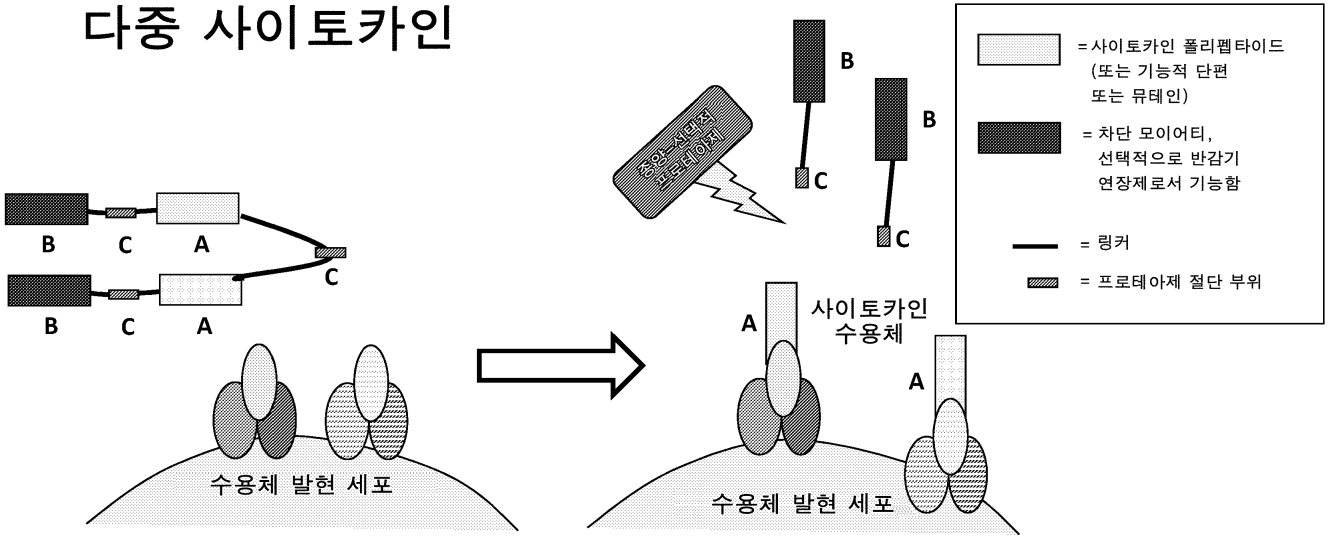
2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여, 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함.

공개특허 10-2021-0021468

도면1c

직접적으로 결합된
다중 HSA
= 사이토카인 폴리펩타이드
(또는 기능적 단편
또는 뮤테인)
= 또한 반감기 연장제로서
기능하는 차단 모이어티
= 링커
= 프로테아제 절단 부위
A
B
C
수용체 발현 세포
사이토카인 수용체
1. 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한
링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고,
따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함.
2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는
링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여,
차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함.
사이토카인은 이제 네이티브 사이토카인 (예를 들어,
짧은 반감기)에 비교하여 유사한 pK 특성을 가짐.

다중 사이토카인

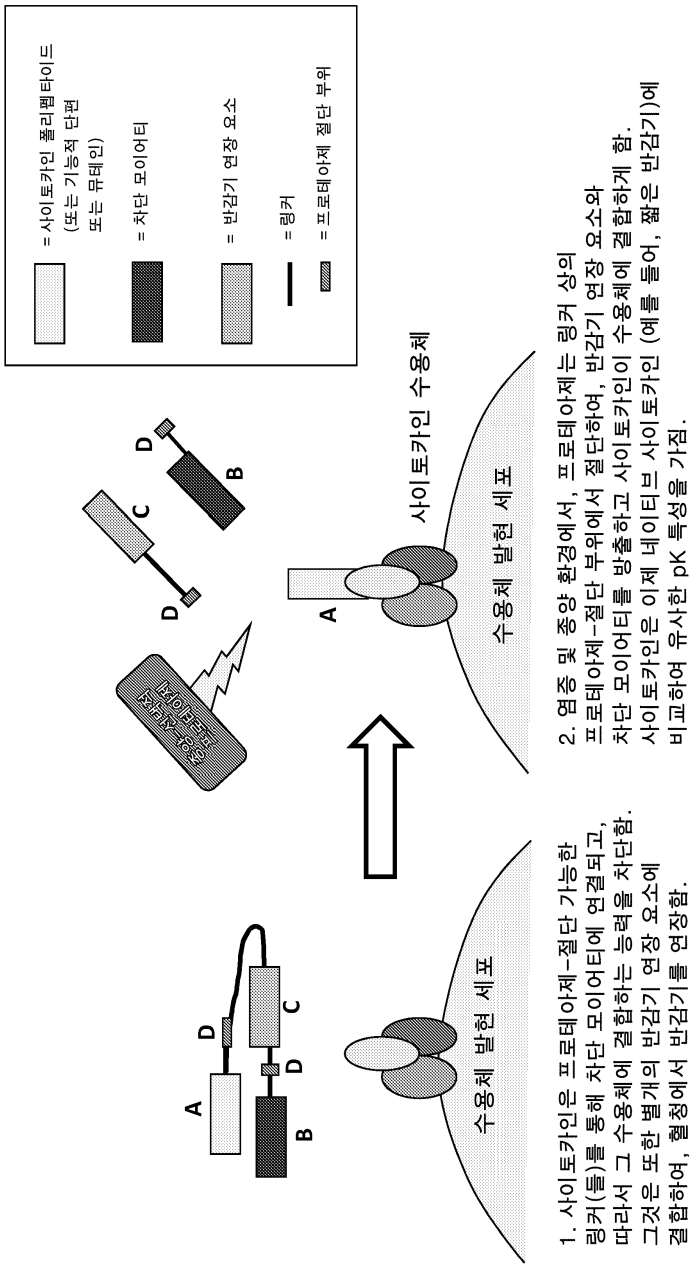


1. 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함.

2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여, 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함.

공개특허 10-2021-0021468

도면2



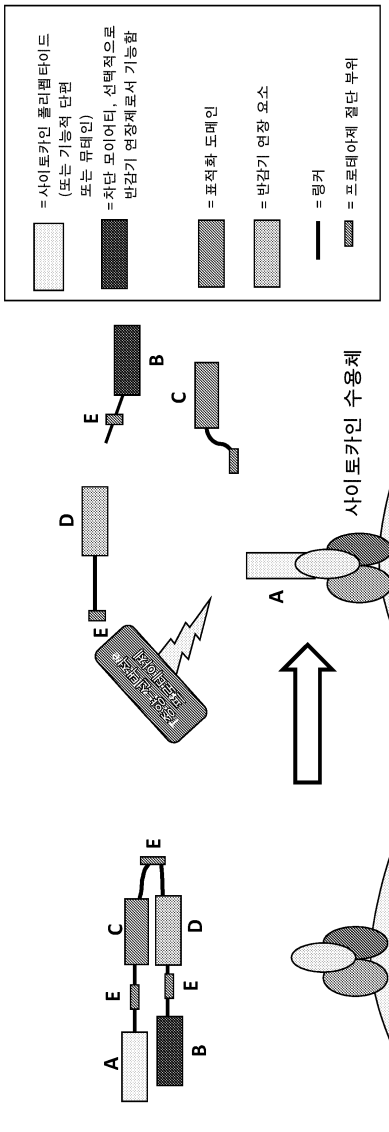
1. 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한 링커(들)를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함. 그것은 또한 별개의 반감기 연장 요소에 결합하여, 혈청에서 반감기를 연장함.

2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여, 반감기 연장 요소와 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함. 사이토카인은 이제 네이티브 사이토카인 (예를 들어, 짧은 반감기)에 비교하여 유사한 pK 특성을 가짐.

도면3

= 사이토카인 폴리펩타이드
(또는 기능적 단편
또는 뮤테인)
= 표적화 도메인
= 차단 모이어티, 선택적으로
반감기 연장제로서 기능함
= 링커
= 프로테아제 절단 부위
A
B
D
T
수용체 발현 세포
사이토카인 수용체
수용체 발현 세포
1. 사이토카인은 프로테아제-절단
가능한 링커를 통해 차단 모이어티 및
표적화 도메인에 연결되고, 따라서
그 수용체에 결합하는 능력을 차단함.
2. 염증 및 종양 환경에서,
프로테아제는 링커 상의 프로테아제-
절단 부위에서 절단하여, 표적화
도메인과 차단 모이어티를 방출하고
사이토카인이 수용체에 결합하게 함.

도면4a



1. 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한 링커(들)를 통해 표적화 도메인, 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함.

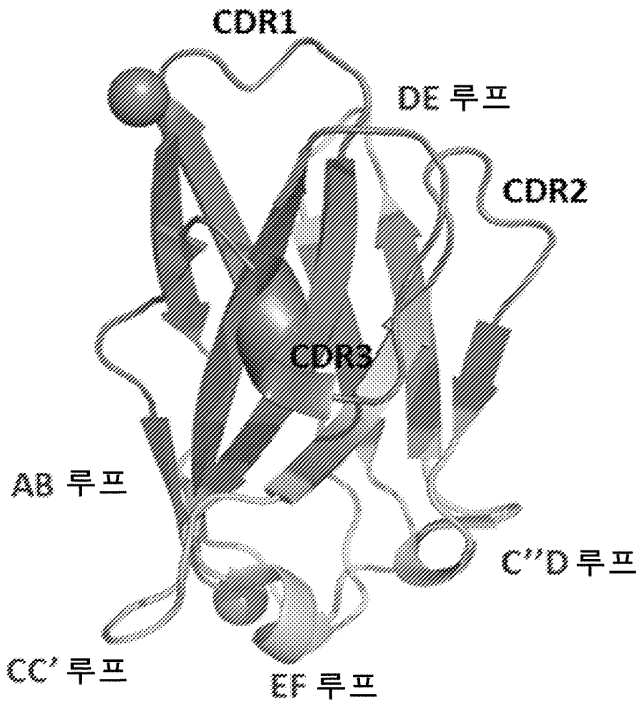
2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는 링커(들) 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여, 반감기 연장 요소 표적화 도메인 및 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함. 사이토카인은 이제 네이티브 사이토카인 (예를 들어, 짧은 반감기)에 비교하여 유사한 pK 특성을 가짐.

도면4b

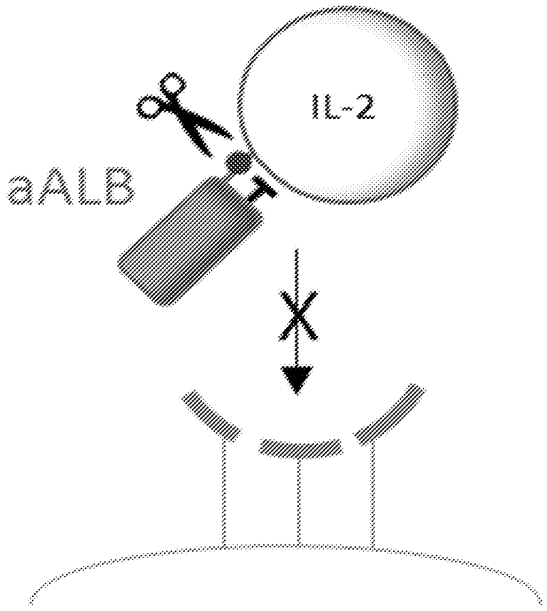
1. 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한 링커(들)를 통해 표적화 도메인, 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함.

2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는 링커(들) 상의 프로테아제 -절단 부위에서 절단하여, 반감기 연장 요소 및 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함. 표적화 모이어티는 결합되어 있어, 종양 미세환경에서 사이토카인을 유지함. 사이토카인은 이제 네이티브 사이토카인 (예를 들어, 짧은 반감기)에 비교하여 유사한 pK 특성을 가짐.

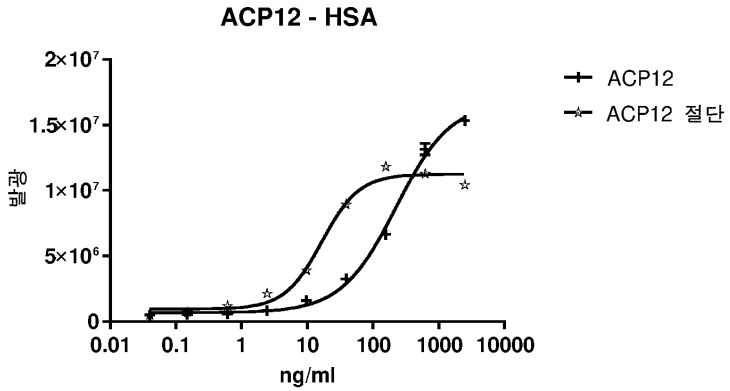
도면5



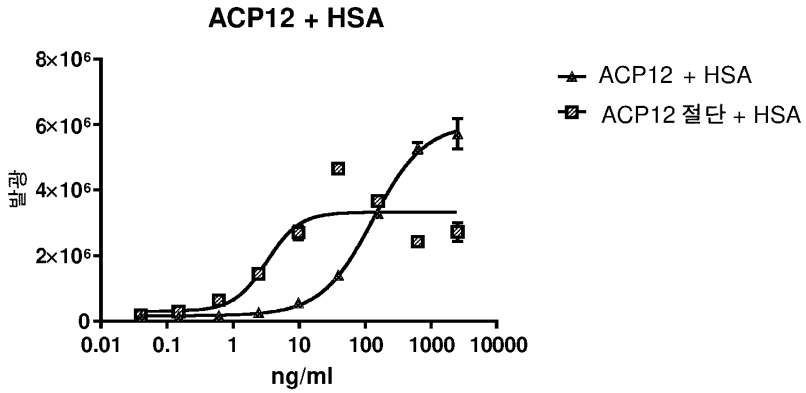
도면6



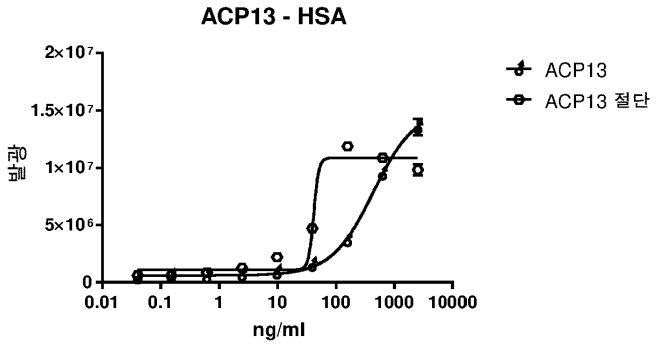
도면7a



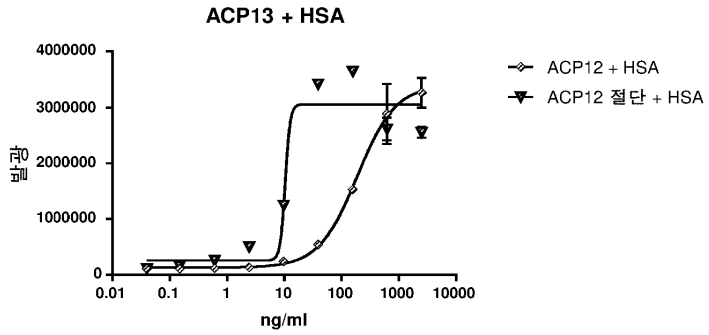
도면7b



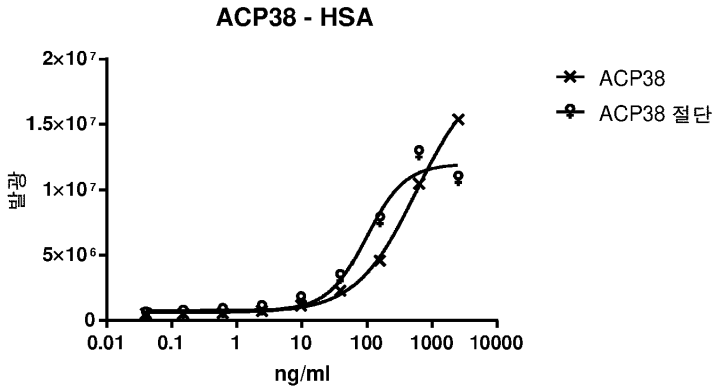
도면7c



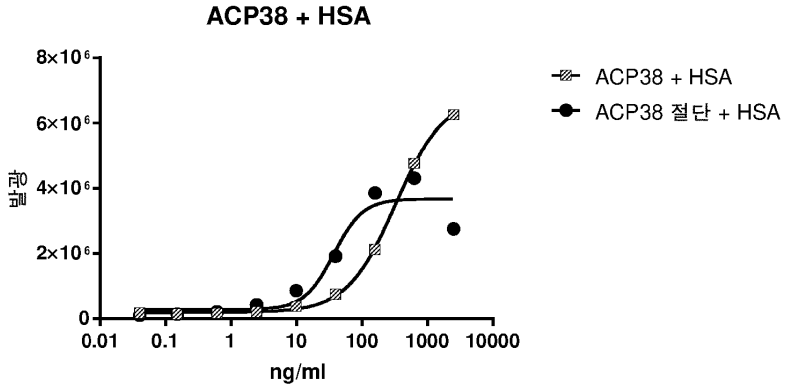
도면7d



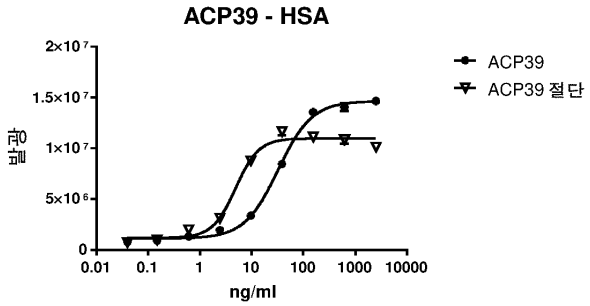
도면7e



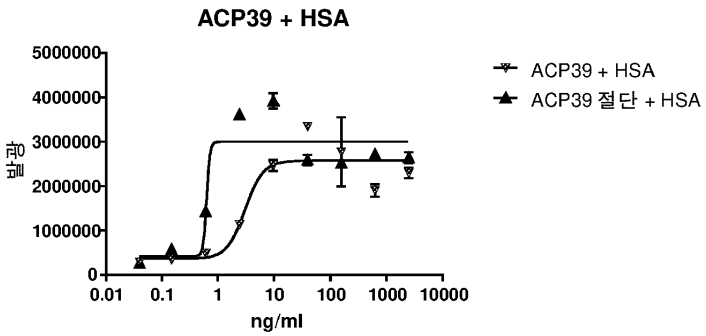
도면7f



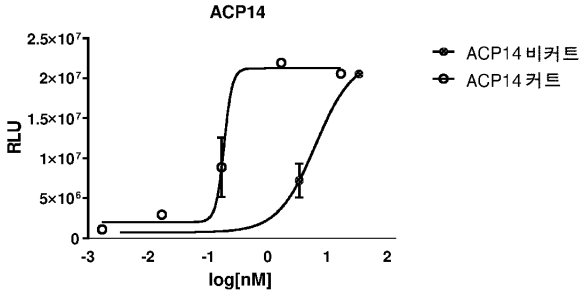
도면7g



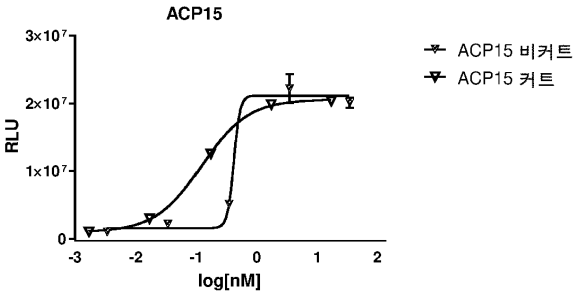
도면7h



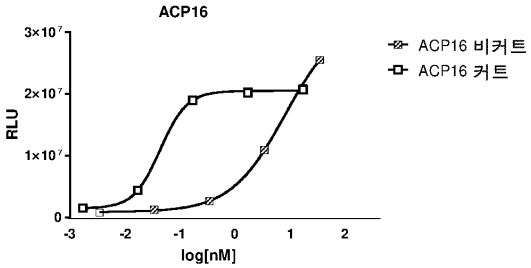
도면8a



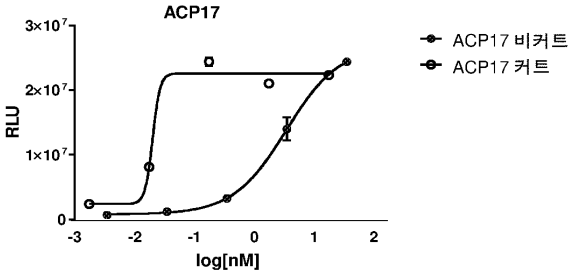
도면8b



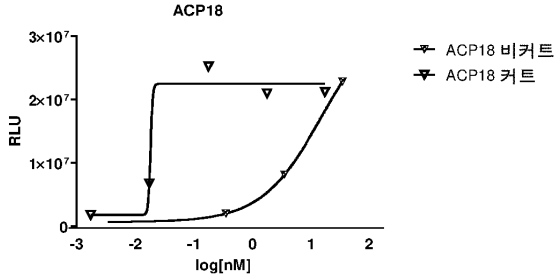
도면8c



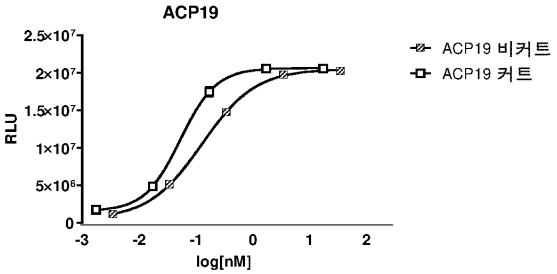
도면8d



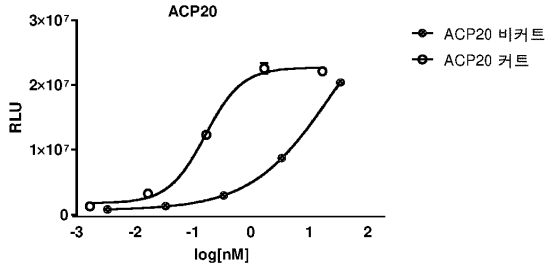
도면8e



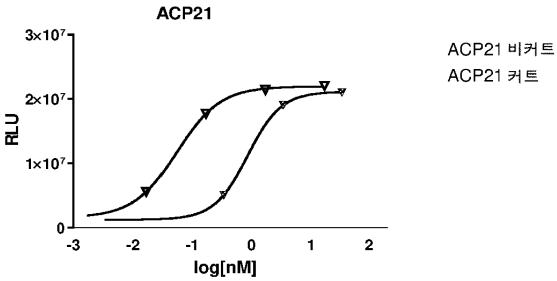
도면8f



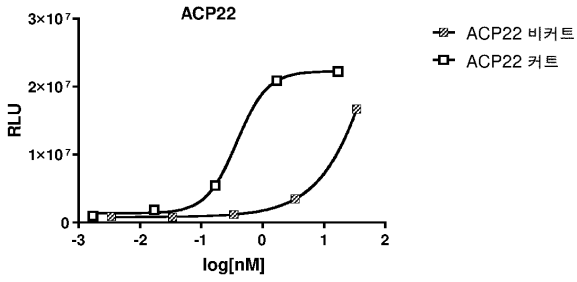
도면9a



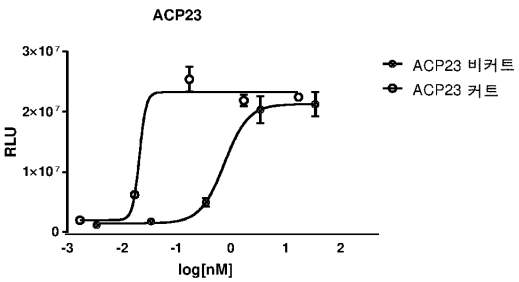
도면9b



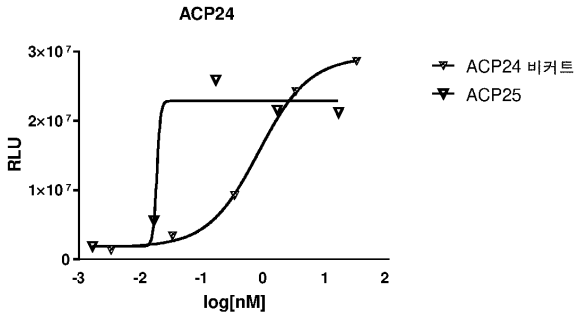
도면9c



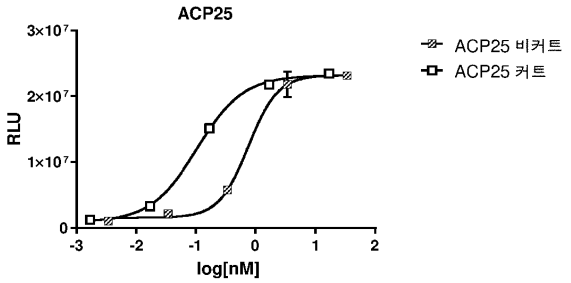
도면9d



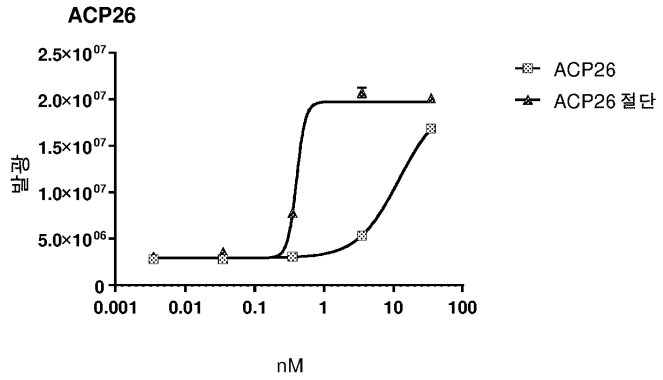
도면9e



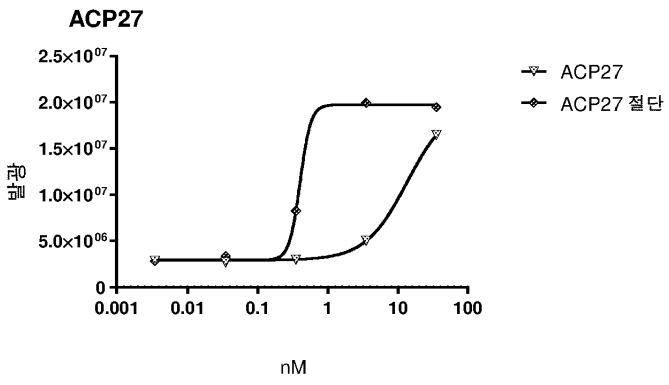
도면9f



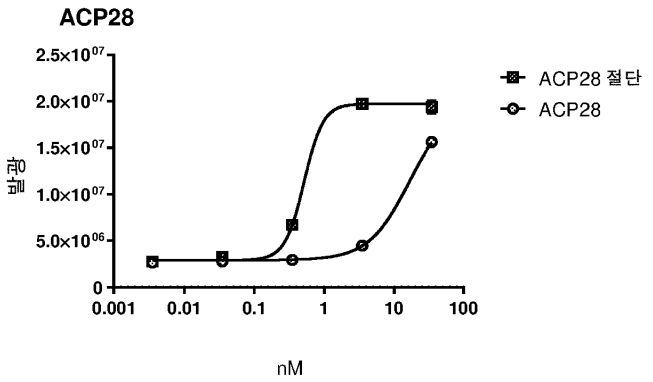
도면9g



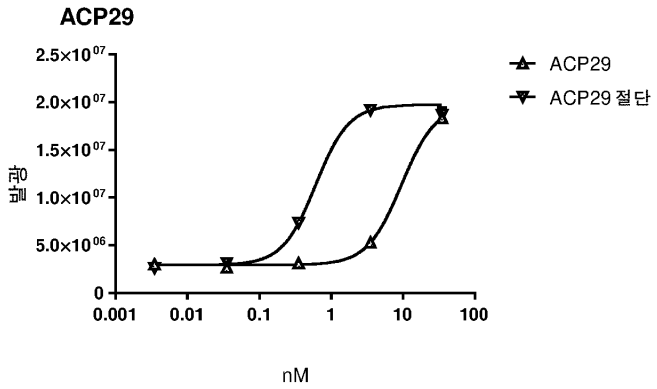
도면9h



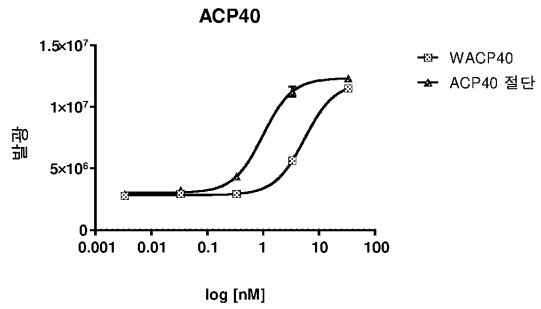
도면9i



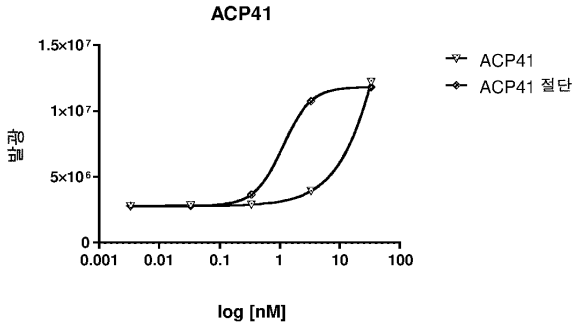
도면9j



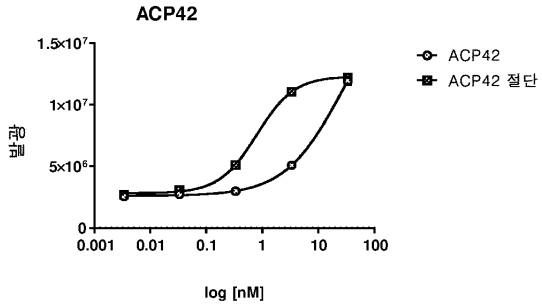
도면9k



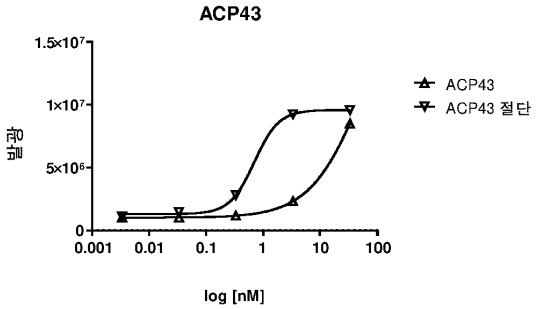
도면9l



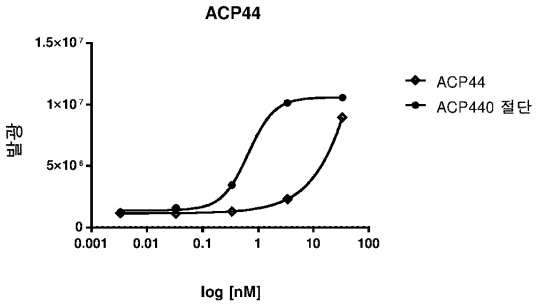
도면9m



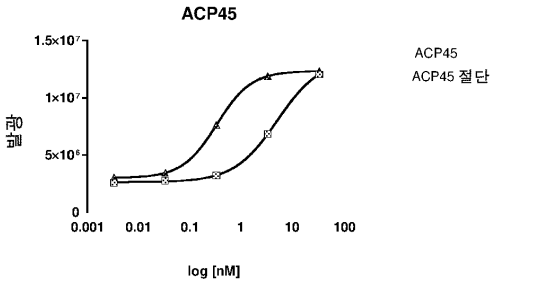
도면9n



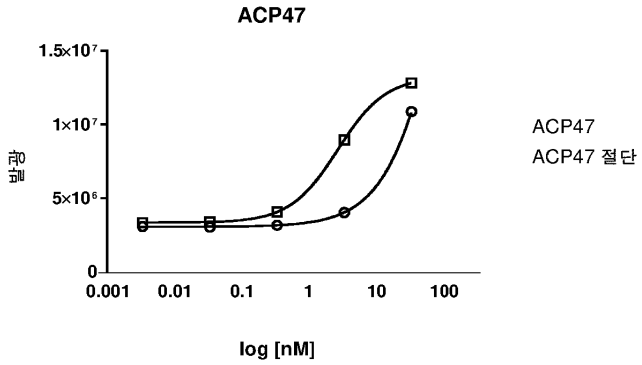
도면9o



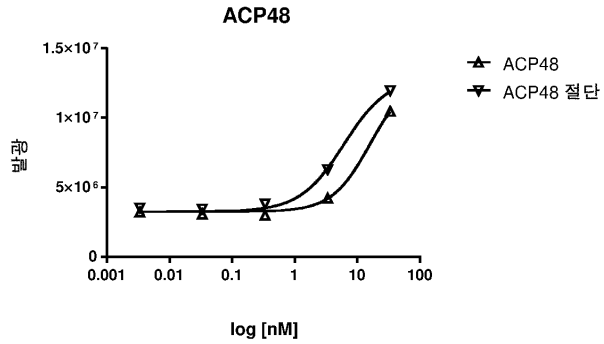
도면9p



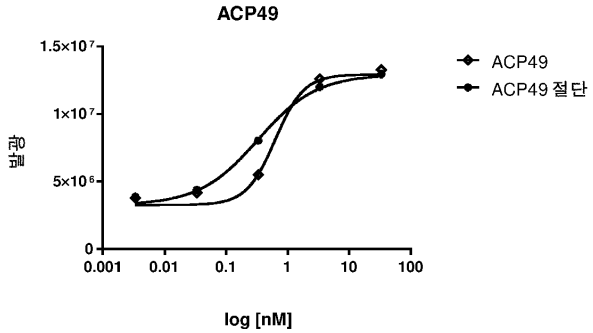
도면9q



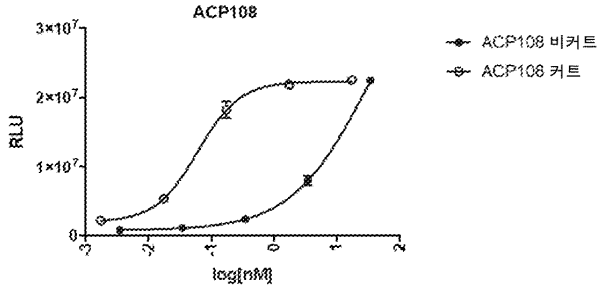
도면9r



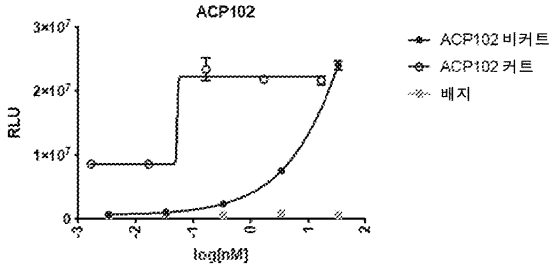
도면9s



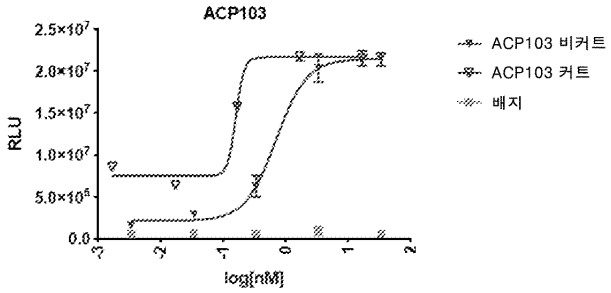
도면9t



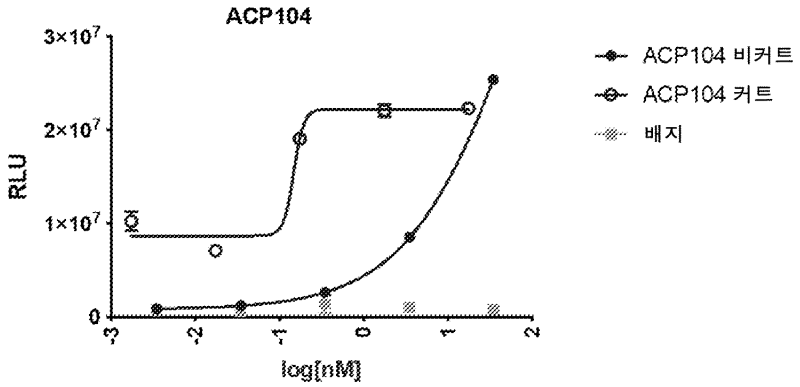
도면9u



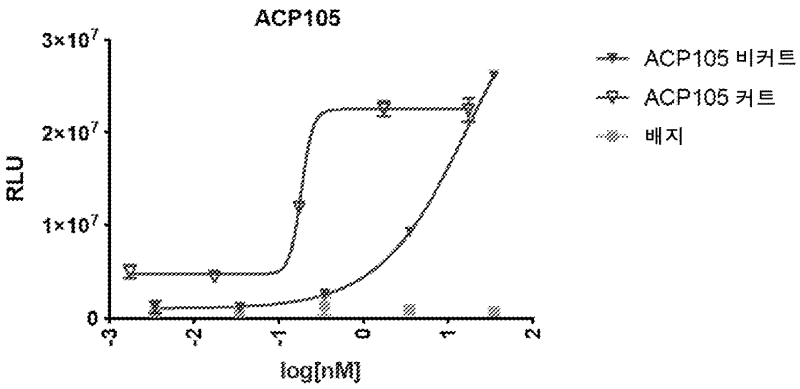
도면9v



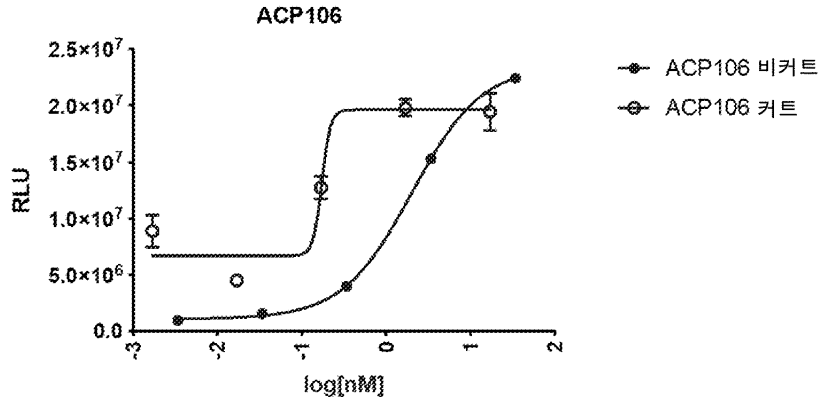
도면9w



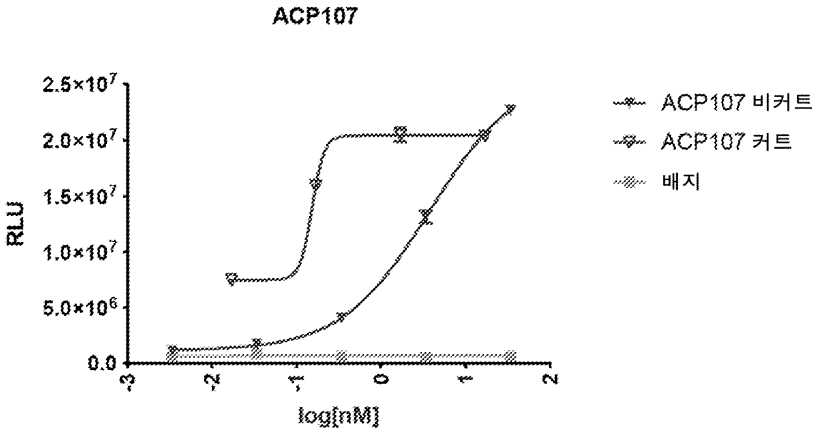
도면9x



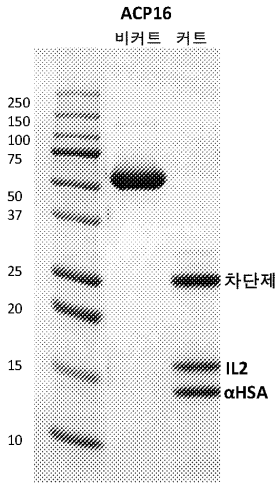
도면9y



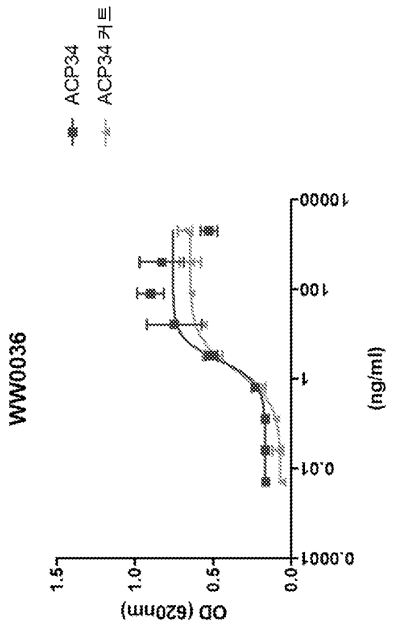
도면9z

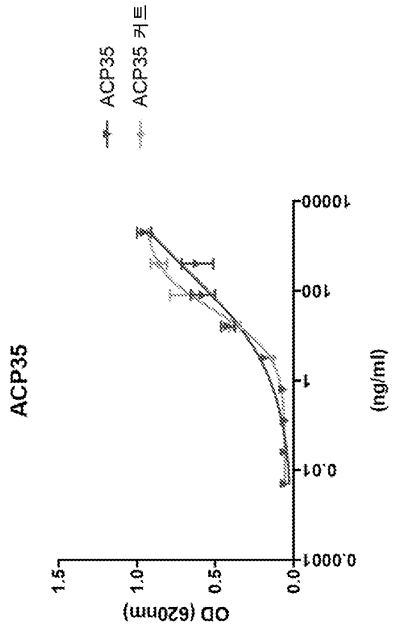


도면10

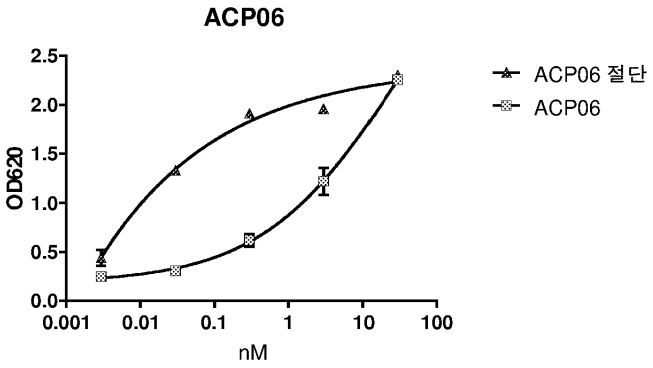


도면11


WW0036
ACP34
ACP34 키트
OD (620nm)
(ng/ml)
1.5
1.0
0.5
0.0
10000
100
1
0.01
0.0001

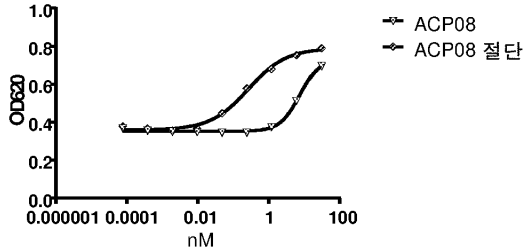

ACP35
ACP35
ACP35 키트
OD (620nm)
(ng/ml)
1.5
1.0
0.5
0.0
10000
100
1
0.01
0.0001

도면12a



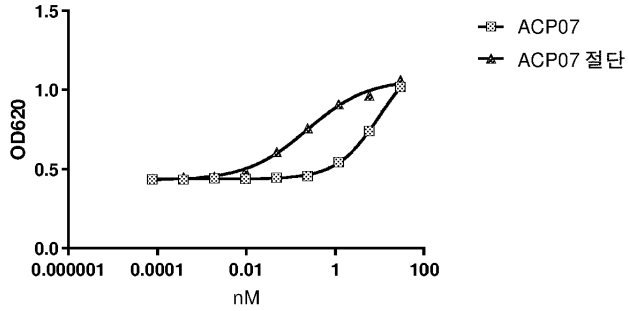
도면12b

ACP08:



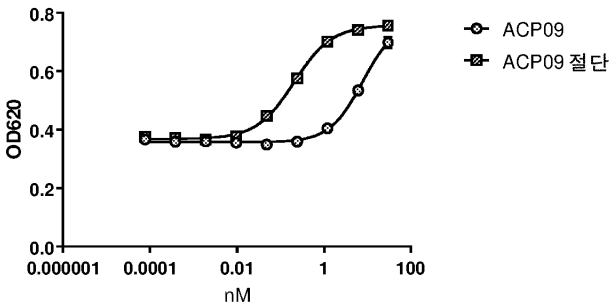
도면12c

ACP07:

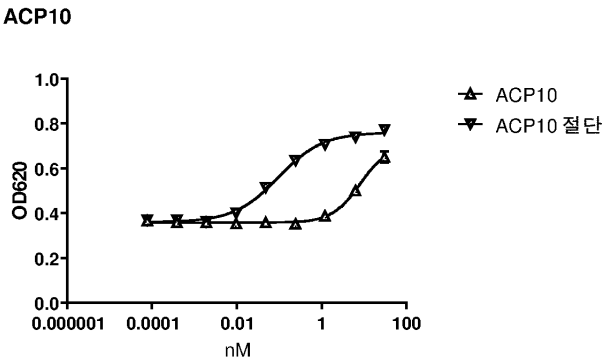


도면12d

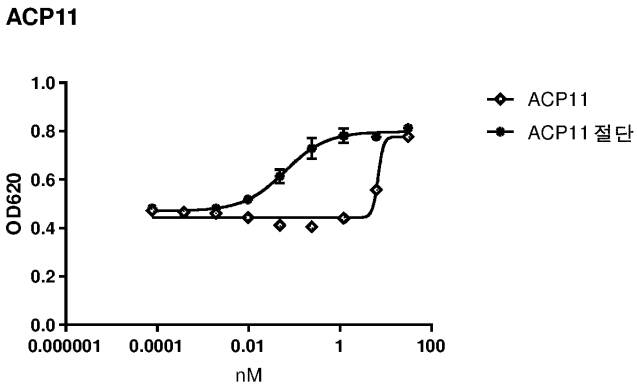
ACP09:



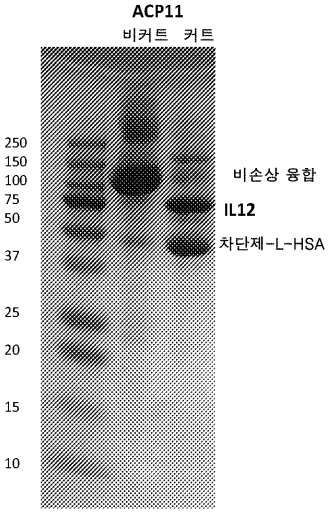
도면12e



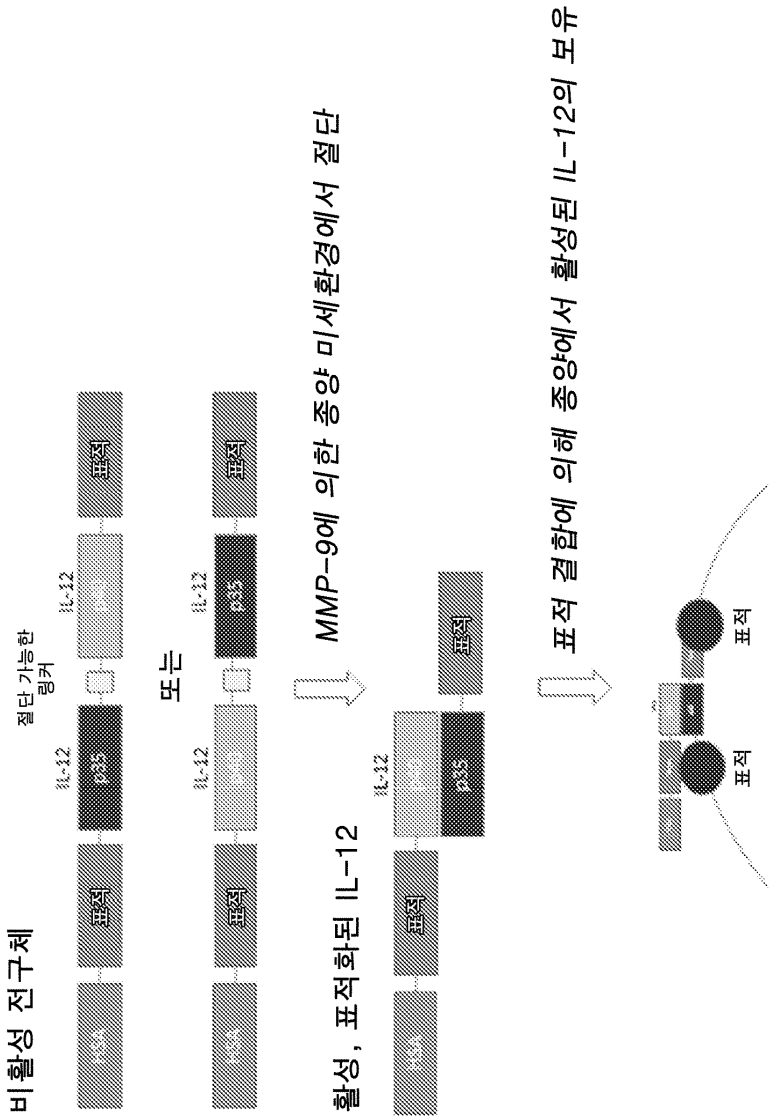
도면12f



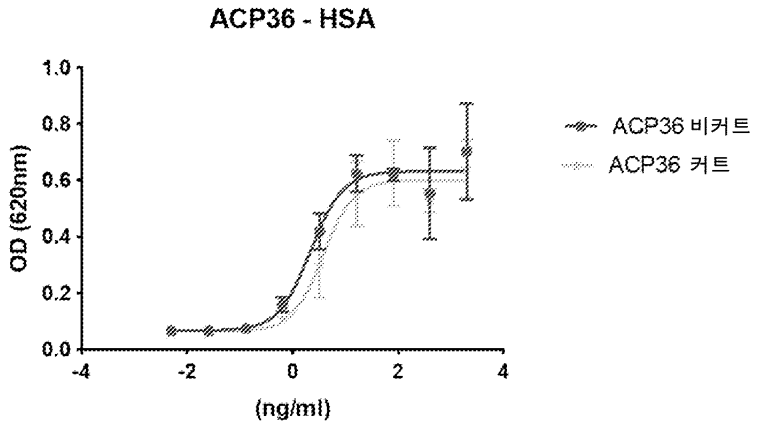
도면13



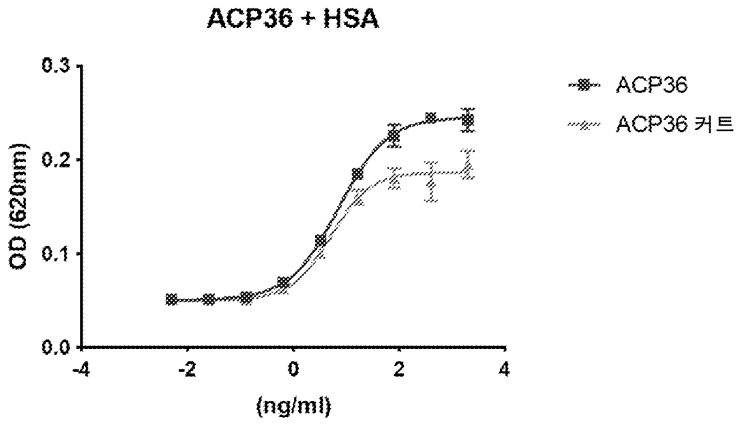
도면14


비활성 전구체
절단 가능한 링커
IL-12
p35
표적
또는
활성, 표적화된 IL-12
MMP-9에 의한 종양 미세환경에서 절단
표적 결합에 의해 종양에서 활성된 IL-12의 보유
표적
표적

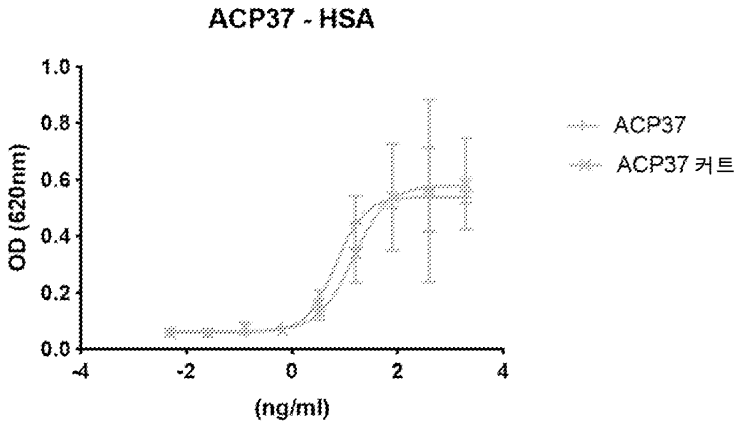
도면15a


ACP36 - HSA
OD (620nm)
1.0
0.8
0.6
0.4
0.2
0.0
-4
-2
0
2
4
(ng/ml)
ACP36 비커트
ACP36 커트

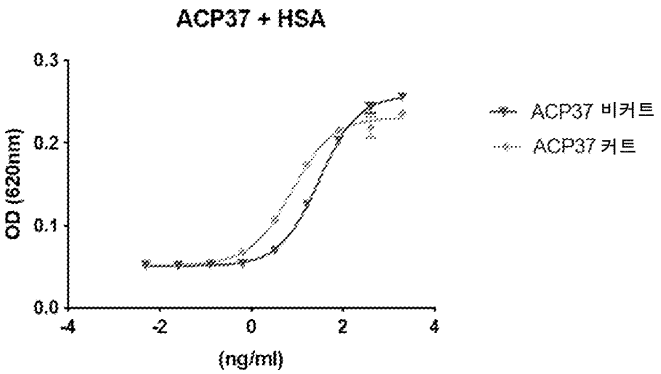
도면15b



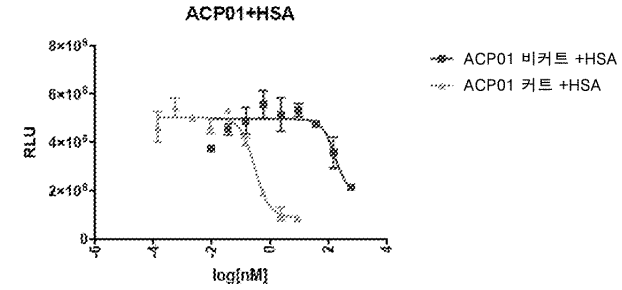
도면15c



도면15d

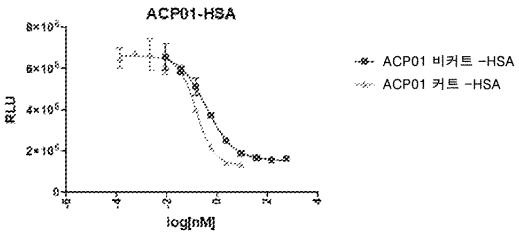


도면16a



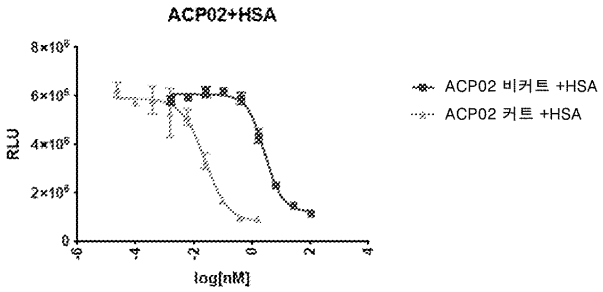
	ACP01 비커트 +HSA	ACP01 커트 +HSA
EC50	163.4	0.2990

도면16b



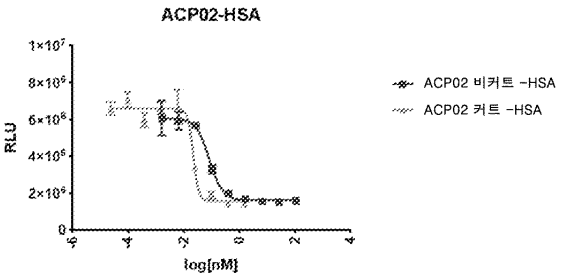
	ACP01 비커트 -HSA	ACP01 커트 -HSA
EC50	0.3787	0.1621

도면16c



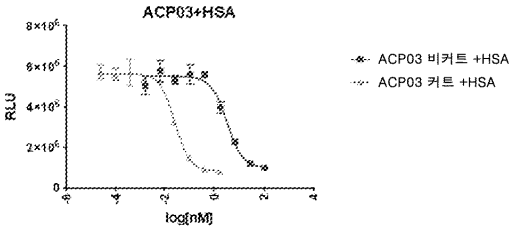
	ACP02 비커트 +HSA	ACP02 커트 +HSA
EC50	2.797	0.02478

도면16d



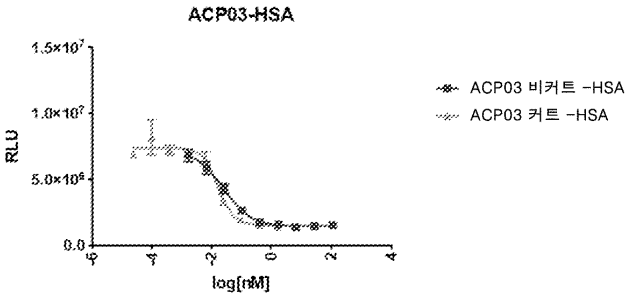
	ACP02 비커트 -HSA	ACP02 커트 -HSA
EC50	0.08499	0.02230

도면16e



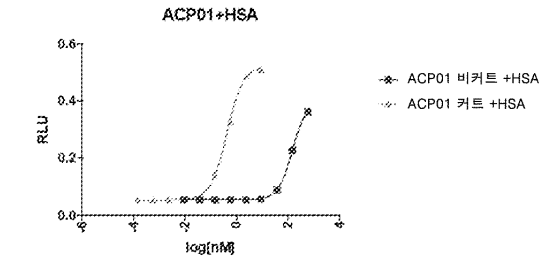
	ACP03 비커트 +HSA	ACP03 커트 +HSA
EC50	3.198	0.02515

도면16f



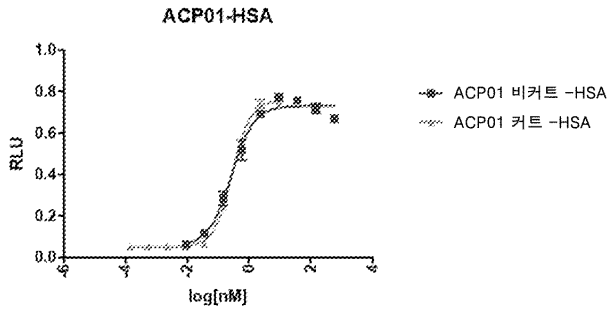
	ACP03 비커트 -HSA	ACP03 커트 -HSA
EC50	0.02611	0.01697

도면17a



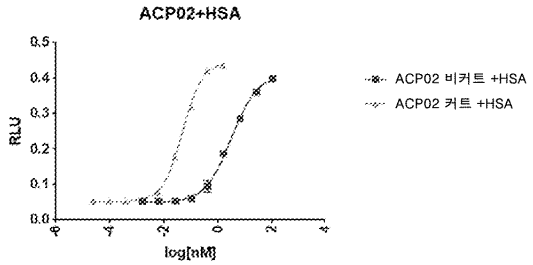
	ACP01 비커트 +HSA	ACP01 커트 +HSA
EC50	147.0	0.4296

도면17b



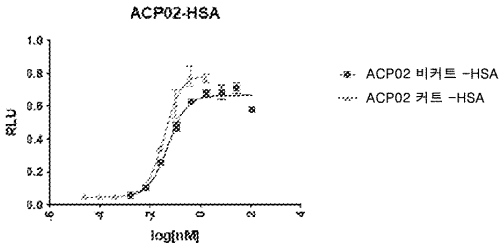
	ACP01 비커트 -HSA	ACP01 커트 -HSA
EC50	0.2730	0.2869

도면17c



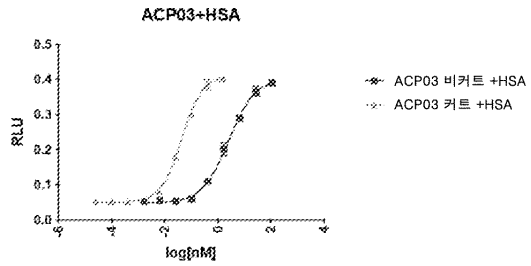
	ACP02 비커트 +HSA	ACP02 커트 +HSA
EC50	3.234	0.05013

도면17d



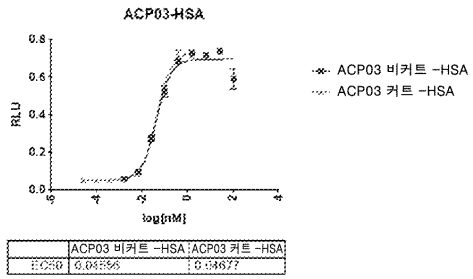
	ACP02 비커트 -HSA	ACP02 커트 -HSA
EC50	0.05001	0.03578

도면17e



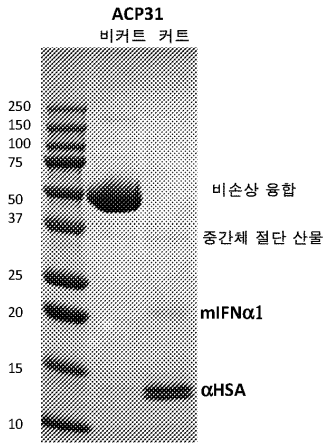
	ACP03 비커트 +HSA	ACP03 커트 +HSA
EC50	2.587	0.04462

도면17f

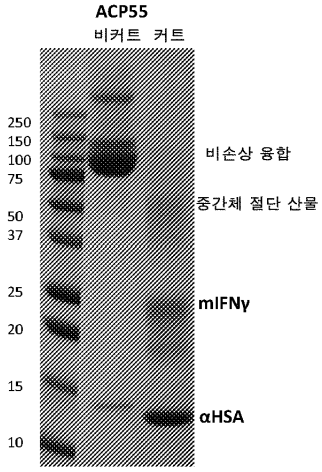


	ACP03 비커트 -HSA	ACP03 커트 -HSA
EC50	0.04555	0.03677

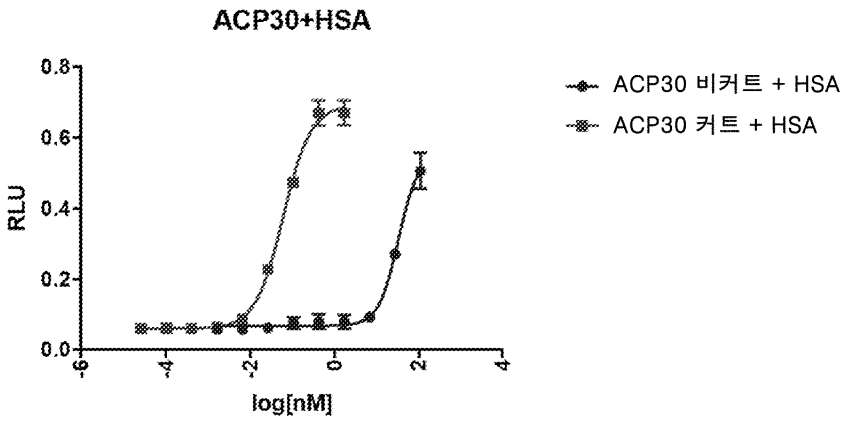
도면18a



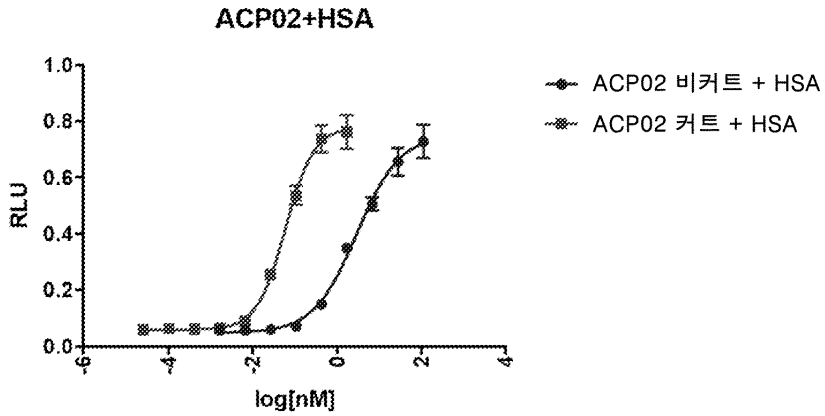
도면18b



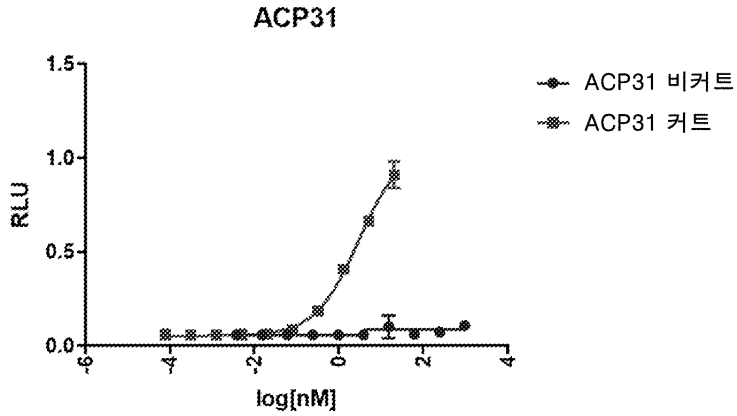
도면19a



도면19b

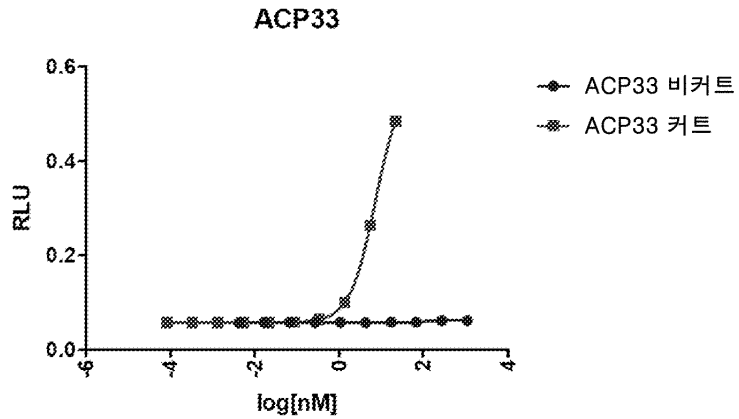


도면20a



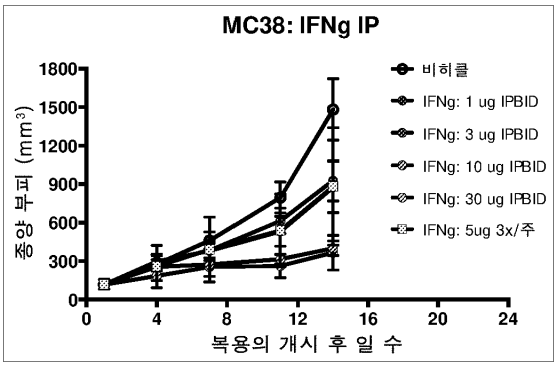
	ACP31 비커트	ACP31 커트
EC50	~ 4.134	3.069

도면20b

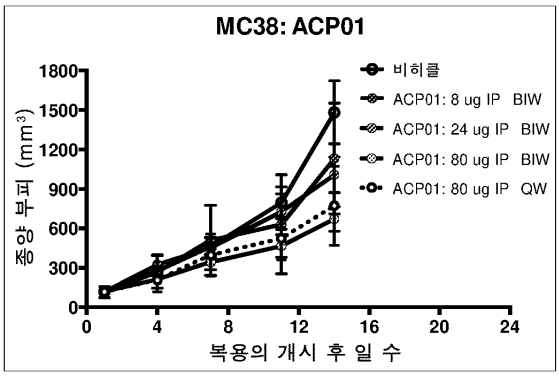


	ACP33 비커트	ACP33 커트
EC50	100.6	7.239

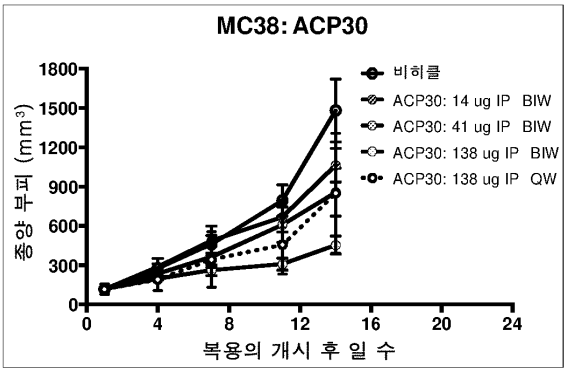
도면21a



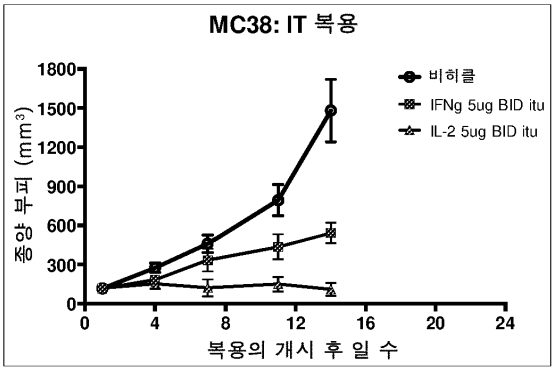
도면21b



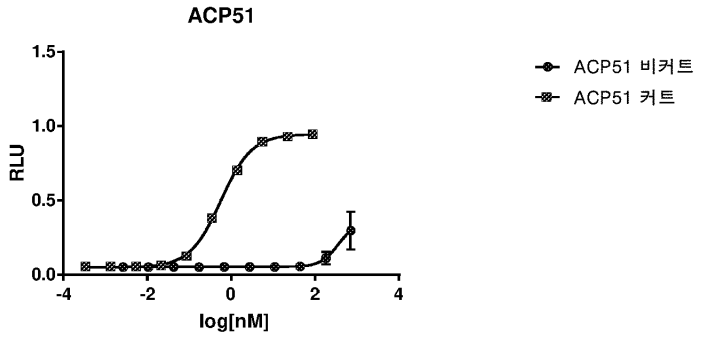
도면21c



도면21d

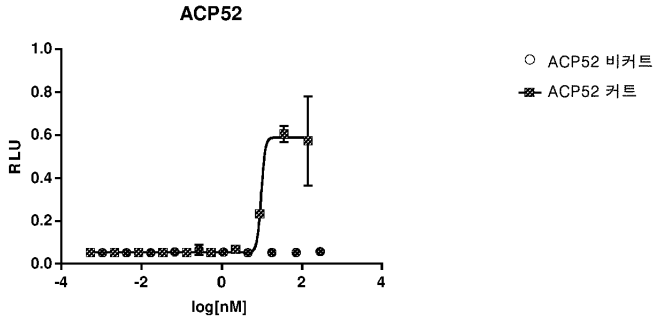


도면22a



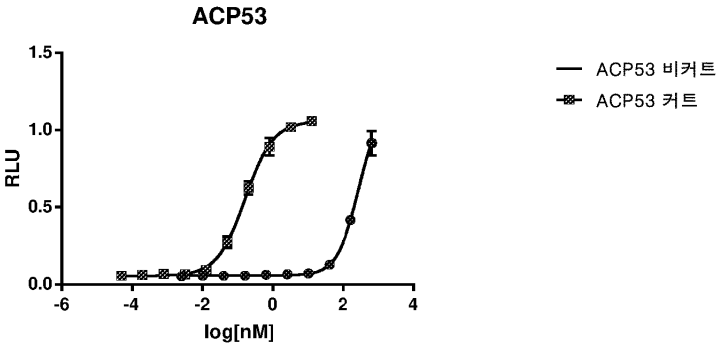
	ACP51 비커트	ACP51 사전활성화된 MMP9
EC50	343.2	0.5649

도면22b



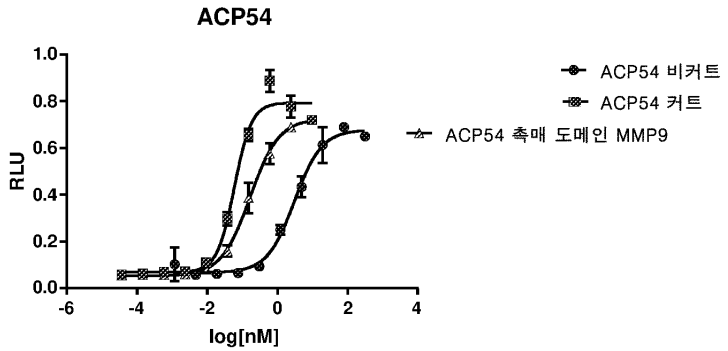
	ACP52 비커트	ACP52 사전활성화된 MMP9
EC50		~ 9.475

도면23a



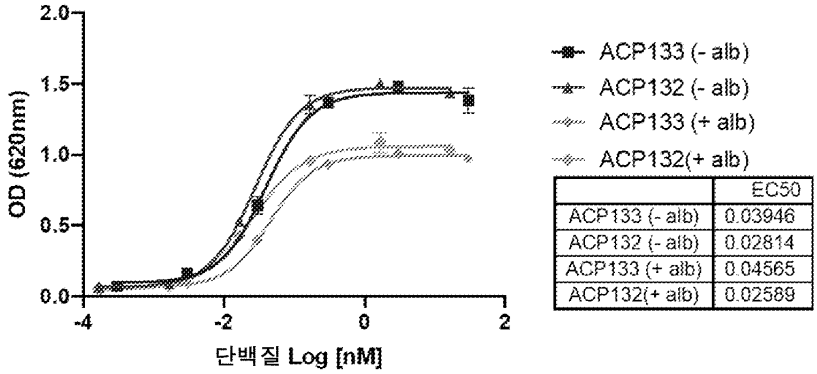
	ACP53 비커트	ACP53 사전활성화된 MMP9
EC50	283.5	0.164

도면23b



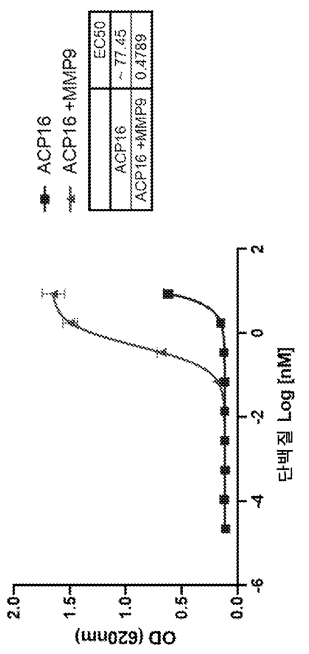
	ACP54 비커트	ACP54 사전활성화된 MMP9	ACP54 촉매 도메인 MMP9
EC50	3.03	0.05893	0.1647

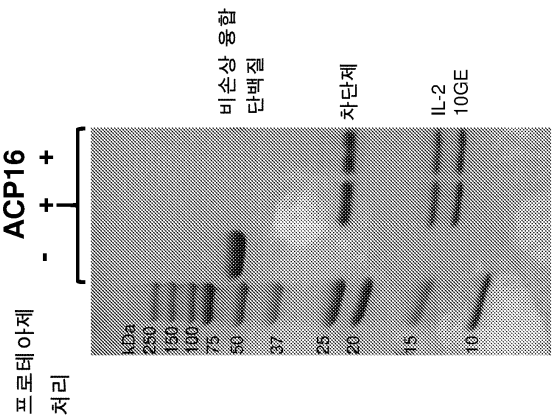
도면24a



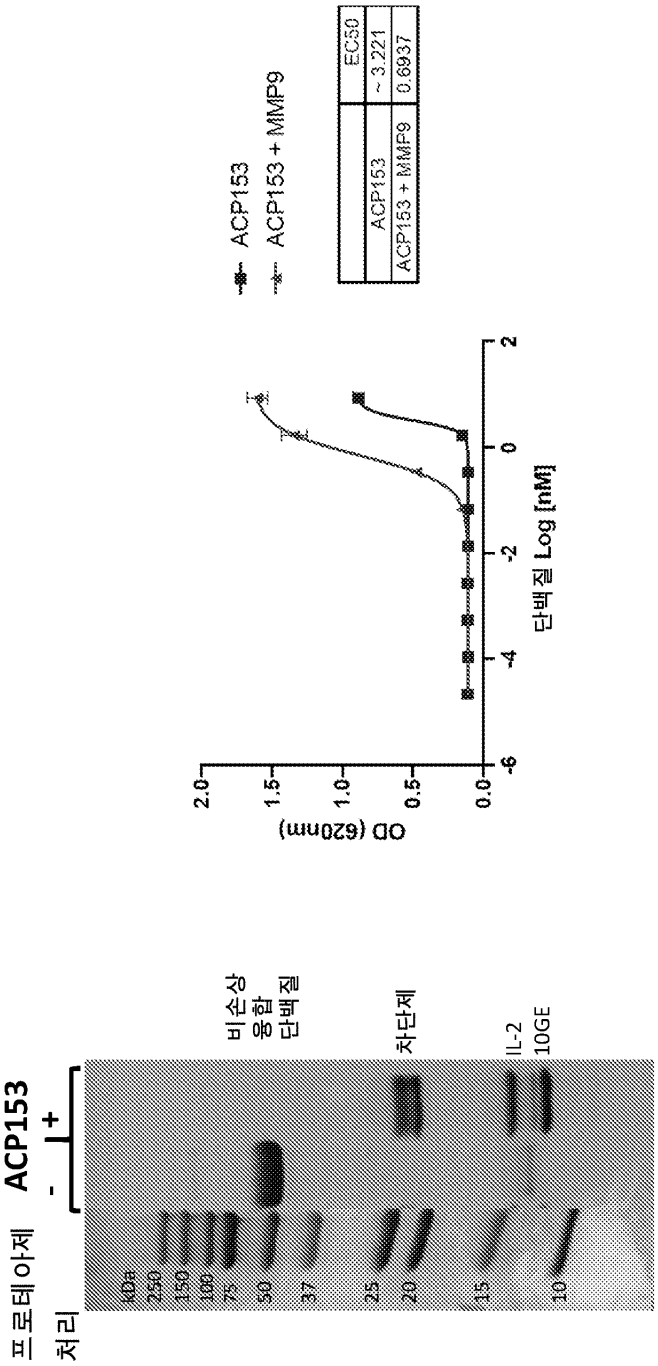
	EC50
ACP133 (- alb)	0.03946
ACP132 (- alb)	0.02814
ACP133 (+ alb)	0.04565
ACP132(+ alb)	0.02589

도면24b

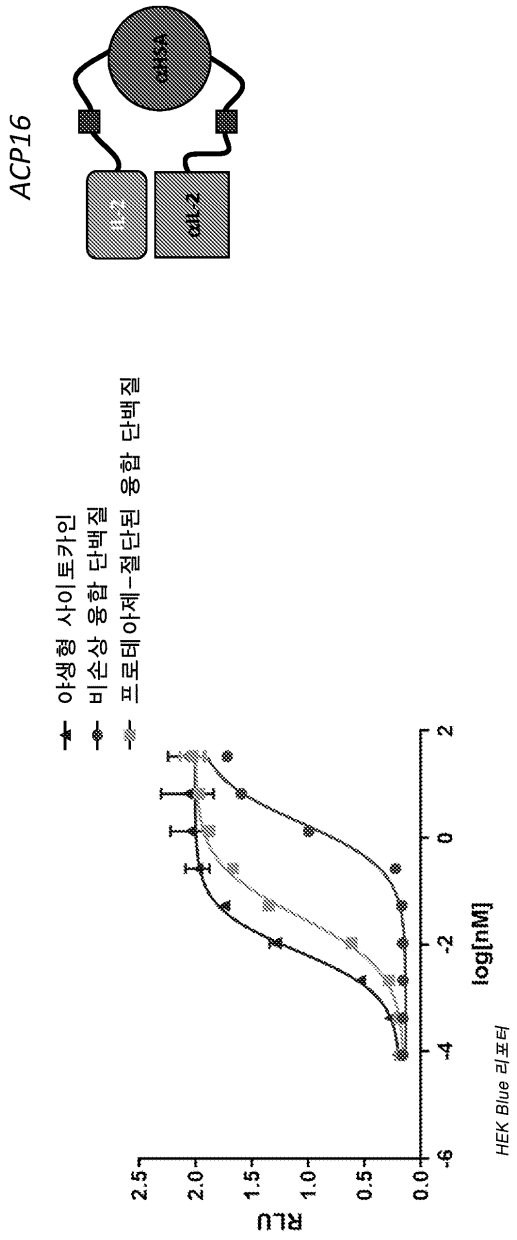

ACP16
ACP16 +MMP9
EC50
ACP16
~ 77.45
ACP16 +MMP9
0.4789
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
단백질 Log [nM]


프로테아제 처리
ACP16
-
+
+
kDa
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
비손상 융합 단백질
차단제
IL-2 10GE

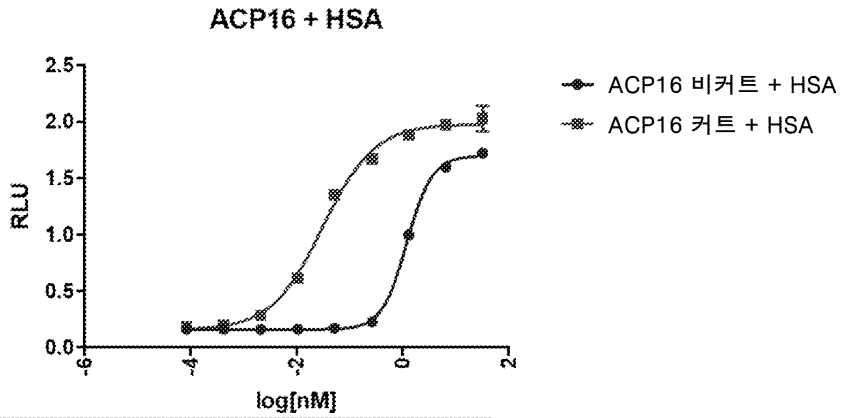
도면24c


프로테아제 처리
ACP153
-
+
kDa
250
150
100
75
50
37
25
20
15
10
비손상 융합 단백질
차단제
IL-2
10GE
OD (620nm)
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
단백질 Log [nM]
ACP153
ACP153 + MMP9
EC50
ACP153
~ 3.221
ACP153 + MMP9
0.6937

도면24d

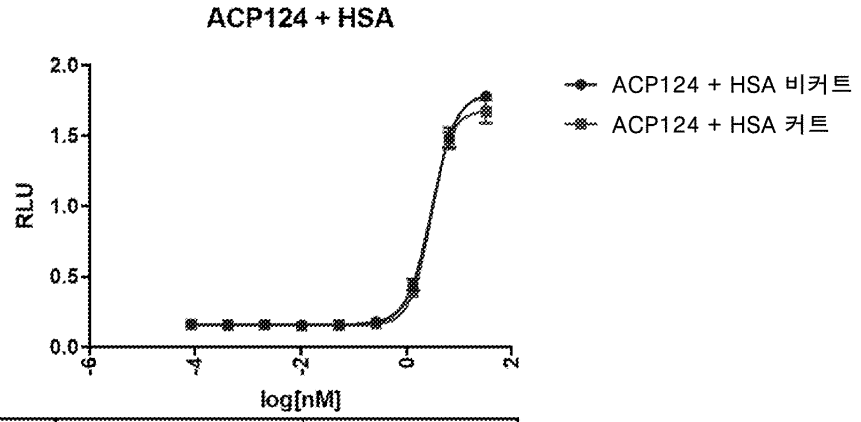

ACP16
cas9A
IL-2
cIL-2
야생형 사이토카인
비손상 융합 단백질
프로테아제-절단된 융합 단백질
RLU
2.5
2.0
1.5
1.0
0.5
0.0
-6
-4
-2
0
2
log[nM]
HEK Blue 리포터

도면25a



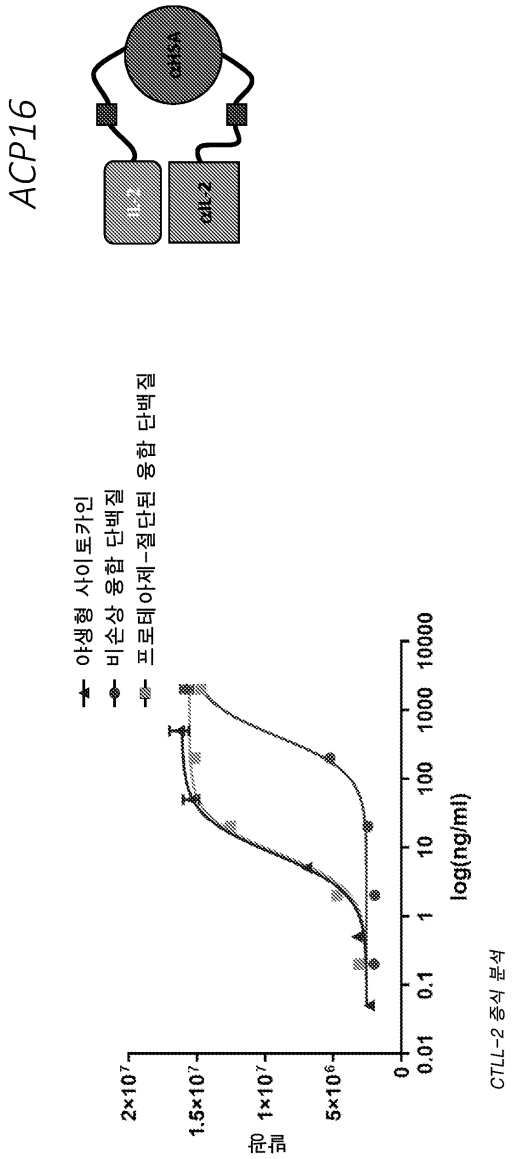
	ACP16 비커트 + HSA	ACP16 커트 + HSA
EC50	1.214	0.03146

도면25b

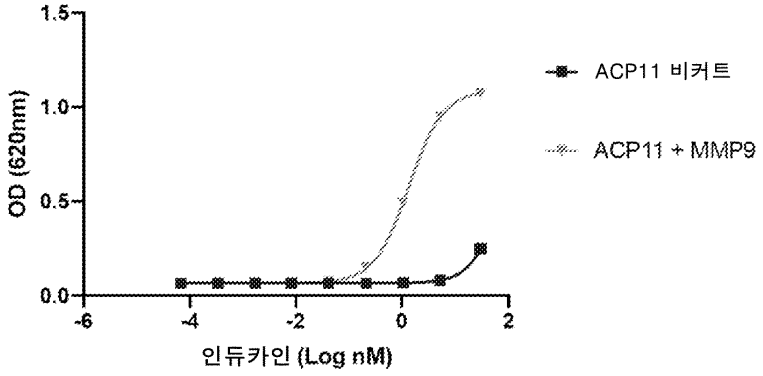


	ACP124 + HSA 비커트	ACP124 + HSA 커트
EC50	3.066	2.865

도면25c

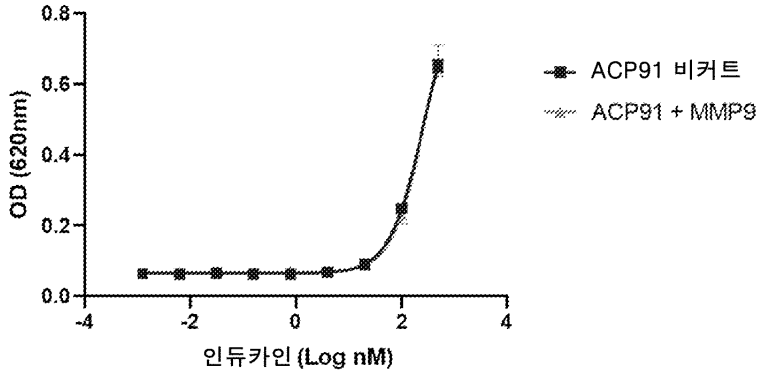


도면26a



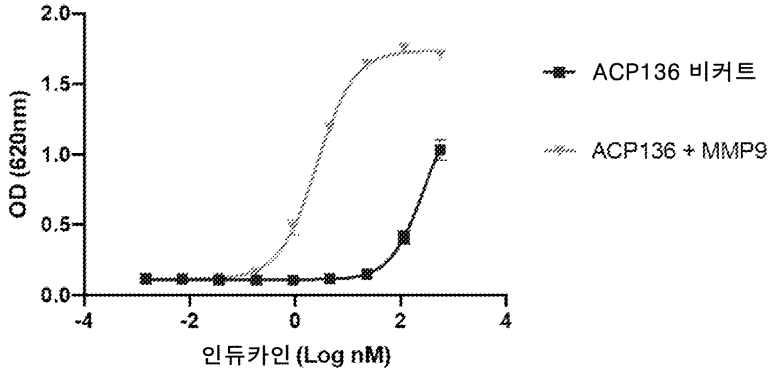
	ACP11 비커트	ACP11 + MMP9
EC50	~ 212.2	1.349

도면26b



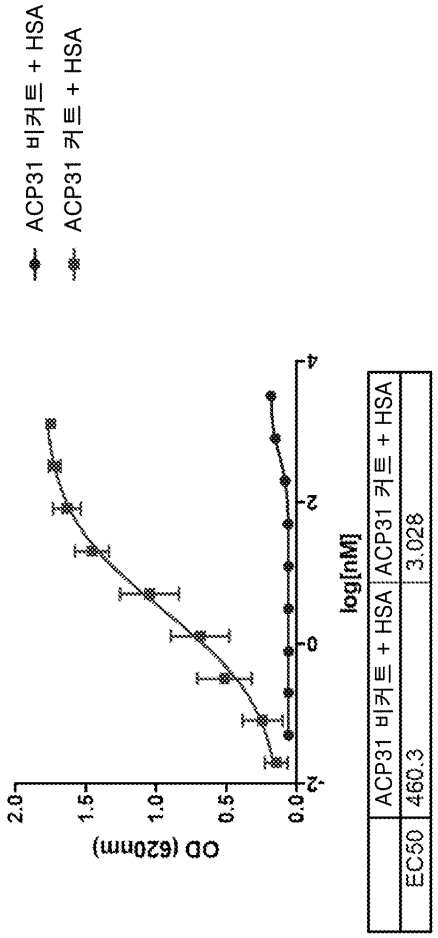
	ACP91 비커트	ACP91 + MMP9
EC50	255.9	288.2

도면26c

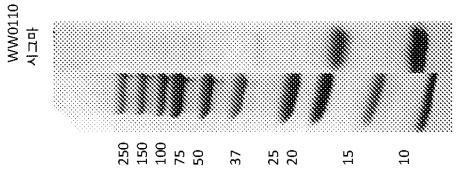


	ACP136 비커트	ACP136 + MMP9
EC50	261.8	2.598

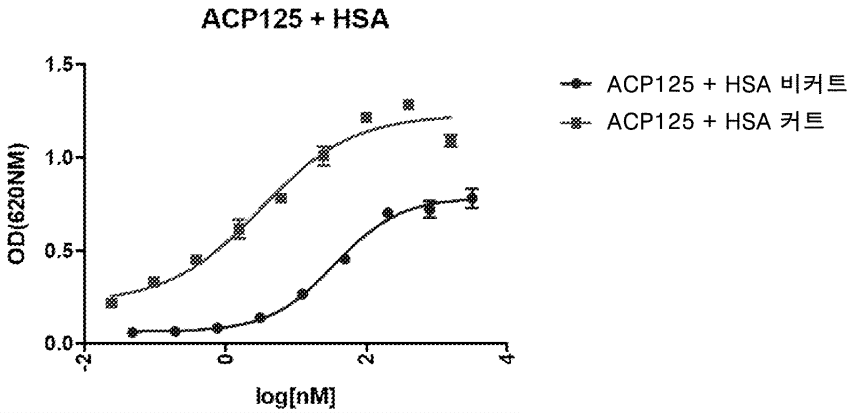
도면27a



	ACP31 비커트 + HSA	ACP31 커트 + HSA
EC50	460.3	3.028

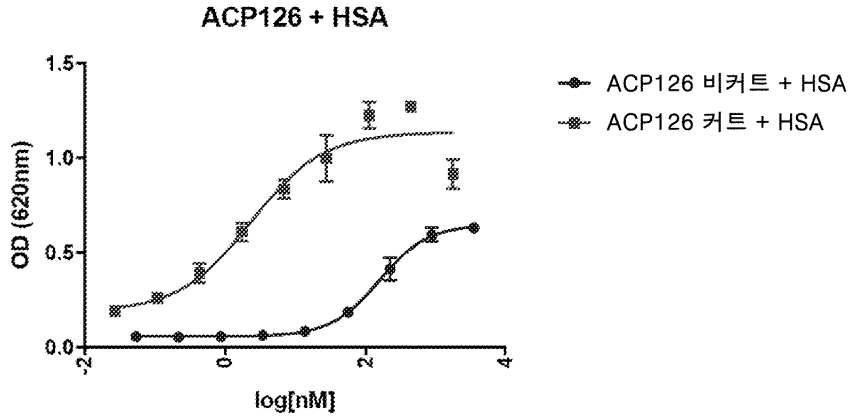


도면27b



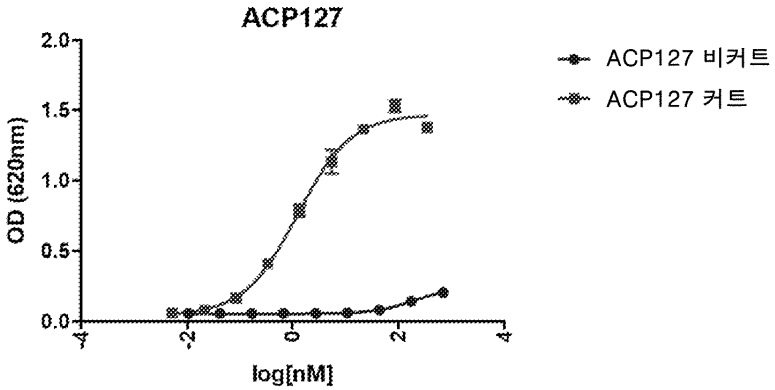
	ACP125 + HSA 비커트	ACP125 + HSA 커트
EC50	35.65	3.175

도면27c



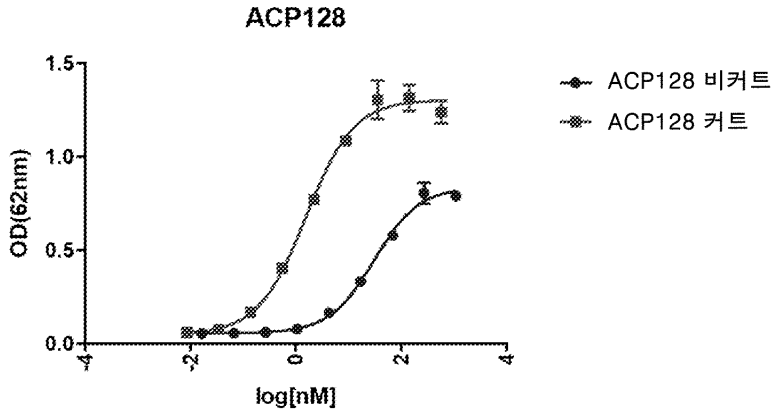
	ACP126 비커트 + HSA	ACP126 커트 + HSA
EC50	156.6	2.352

도면27d



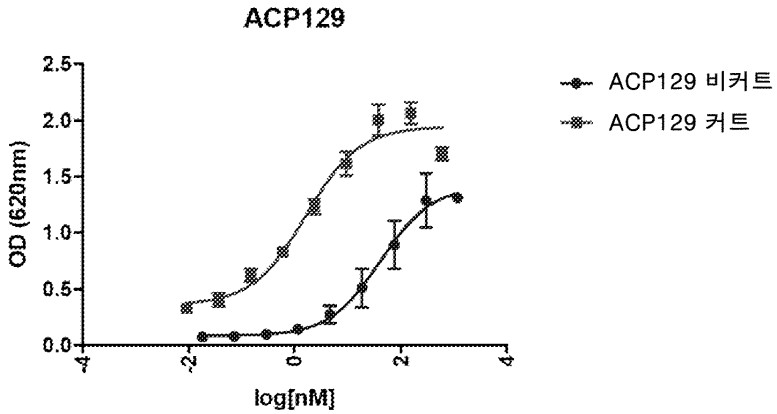
	ACP127 비커트	ACP127 커트
EC50	183.5	1.245

도면27e



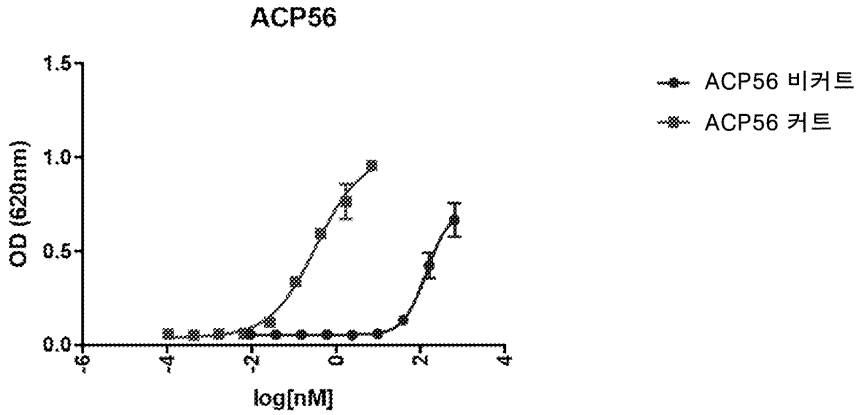
	ACP128 비커트	ACP128 커트
EC50	30.71	1.563

도면27f



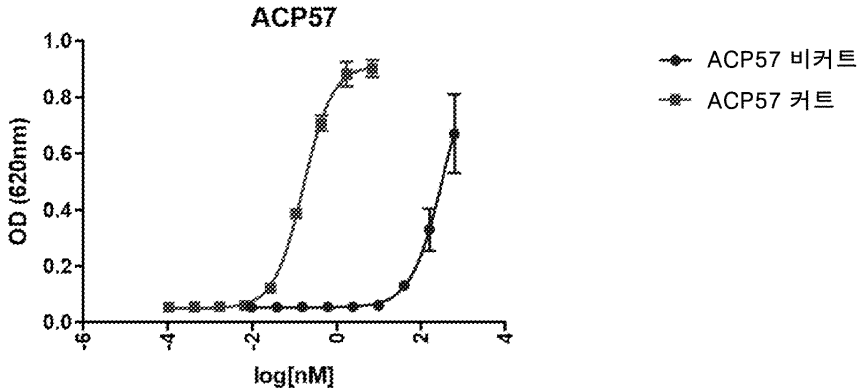
	ACP129 비커트	ACP129 커트
EC50	40.93	1.638

도면28a



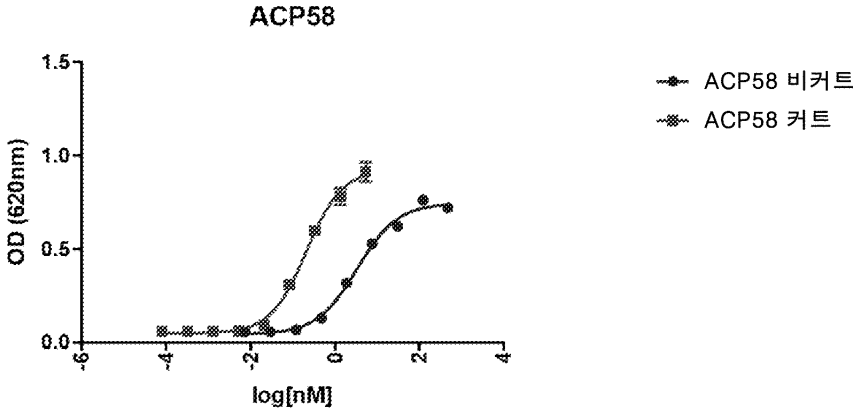
	ACP56 비커트	ACP56 커트
EC50	137.2	0.3401

도면28b



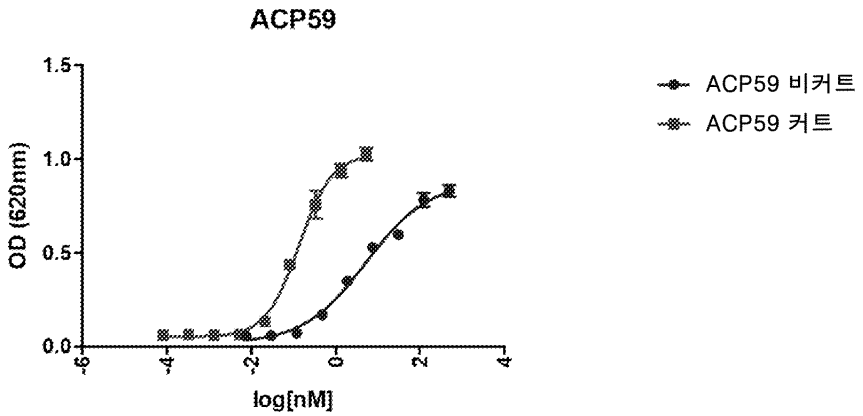
	ACP57 비커트	ACP57 커트
EC50	308.7	0.1636

도면28c



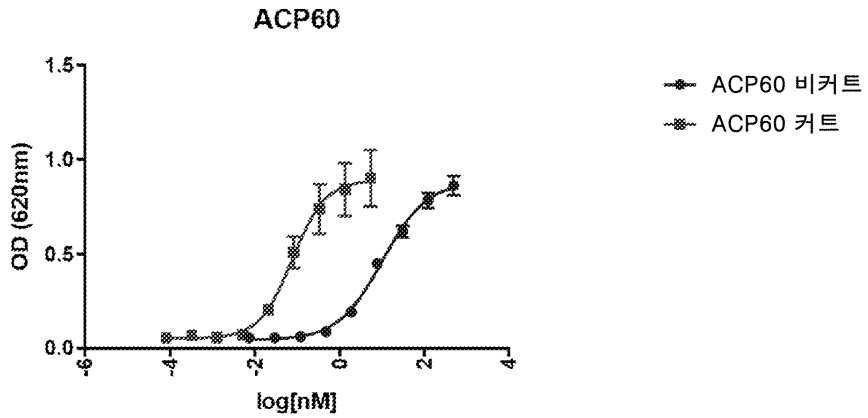
	ACP58 비커트	ACP58 커트
EC50	3.360	0.2114

도면28d



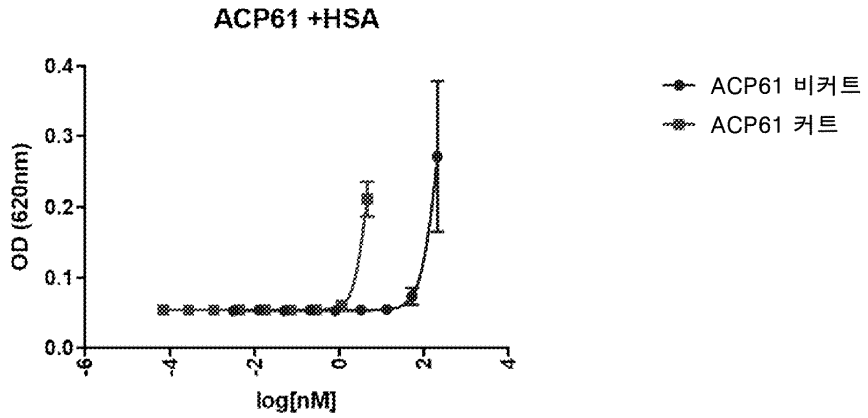
	ACP59 비커트	ACP59 커트
EC50	5.263	0.1355

도면28e



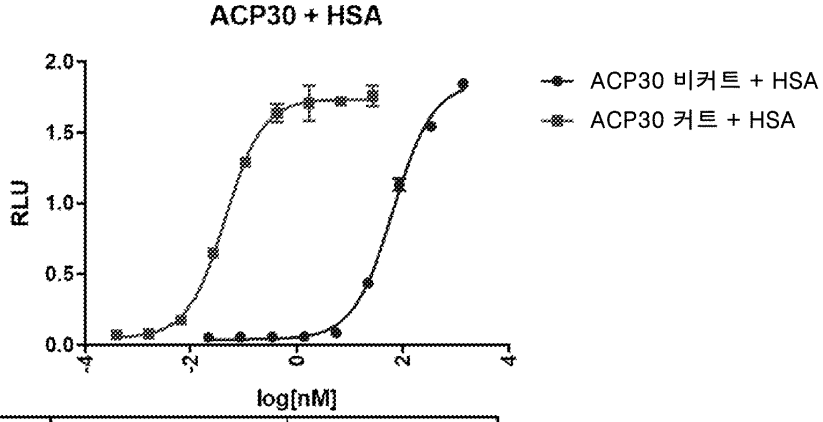
	ACP60 비커트	ACP60 커트
EC50	10.05	0.07688

도면28f



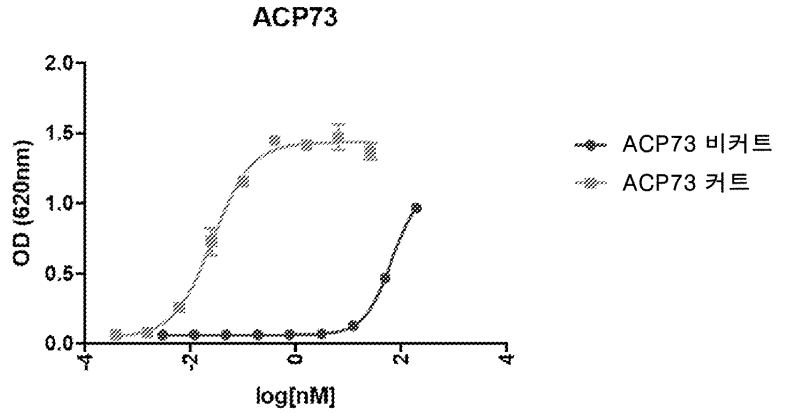
	ACP61 비커트	ACP61 커트
EC50	~ 211.2	~ 4.226

도면28g



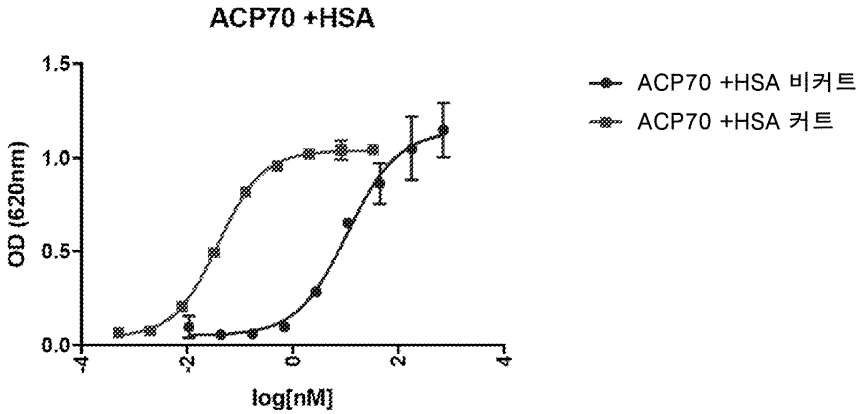
	ACP30 비커트 + HSA	ACP30 커트 + HSA
EC50	66.26	0.04456

도면28h



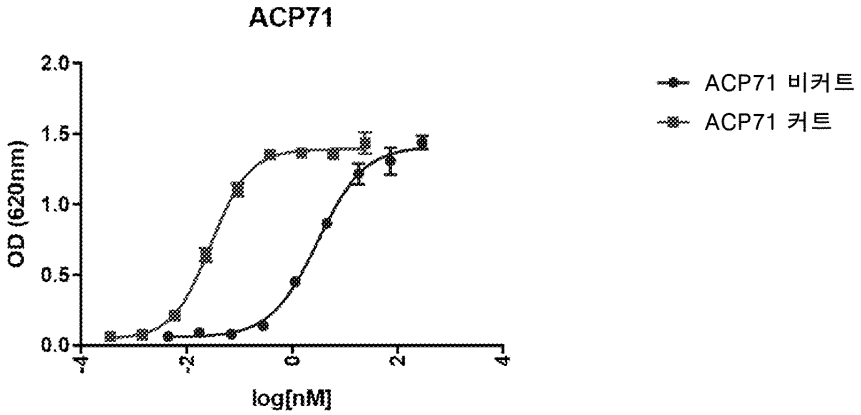
	ACP73 비커트	ACP73 커트
EC50	67.24	0.02719

도면28i



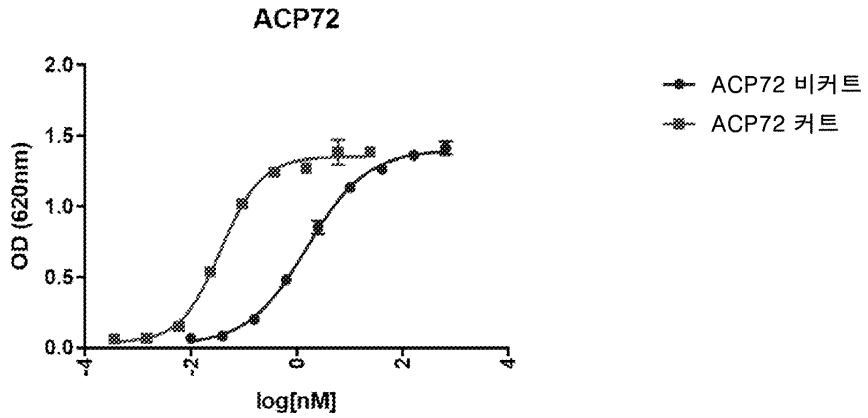
	ACP70 +HSA 비커트	ACP70 +HSA 커트
EC50	10.83	0.03898

도면28j



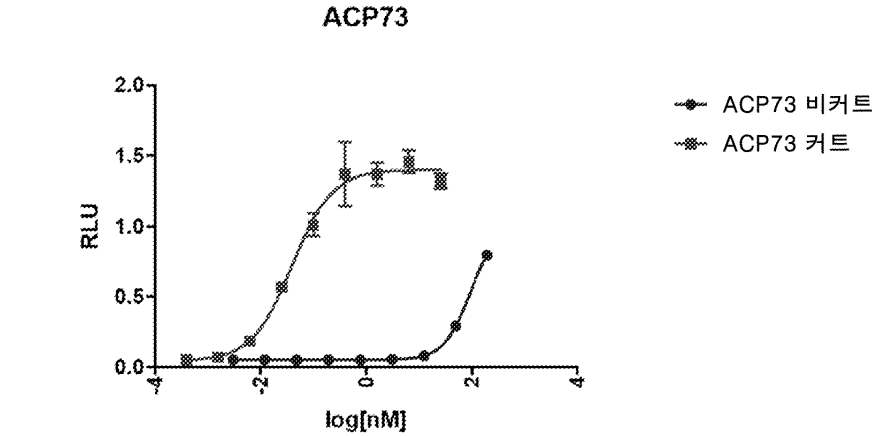
	ACP71 비커트	ACP71 커트
EC50	3.028	0.02914

도면28k



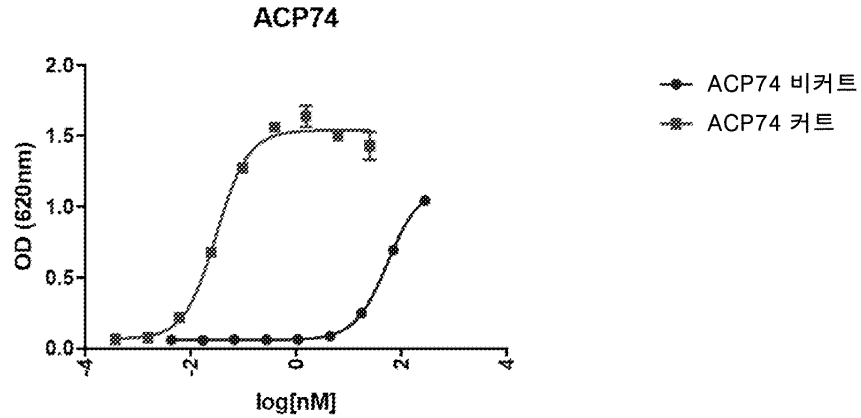
	ACP72 비커트	ACP72 커트
EC50	1.567	0.03718

도면28l



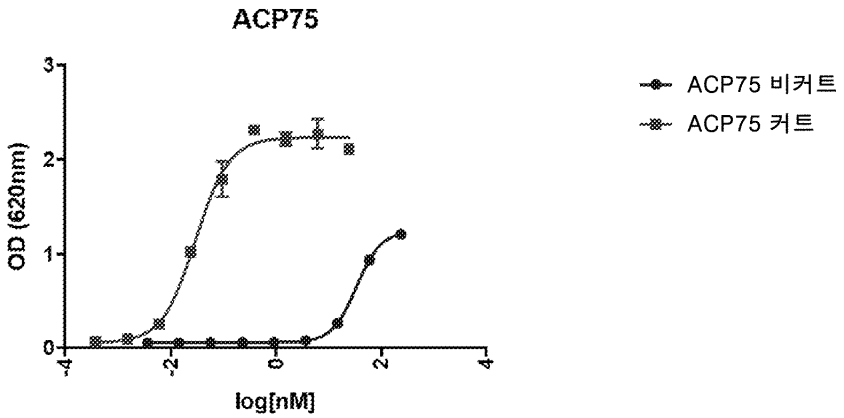
	ACP73 비커트	ACP73 커트
EC50	92.99	0.03993

도면28m



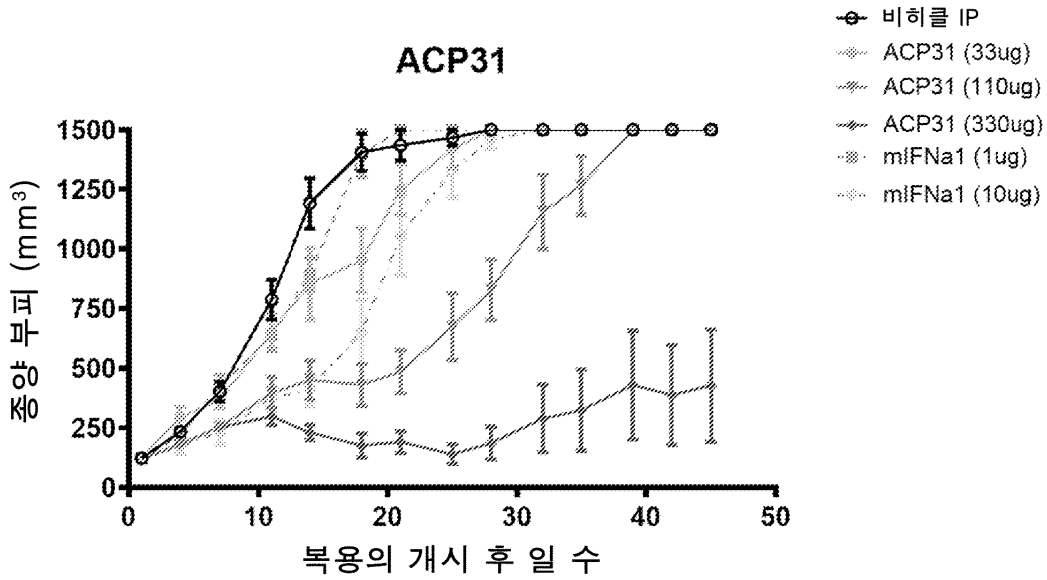
	ACP74 비커트	ACP74 커트
EC50	54.09	0.03094

도면28n

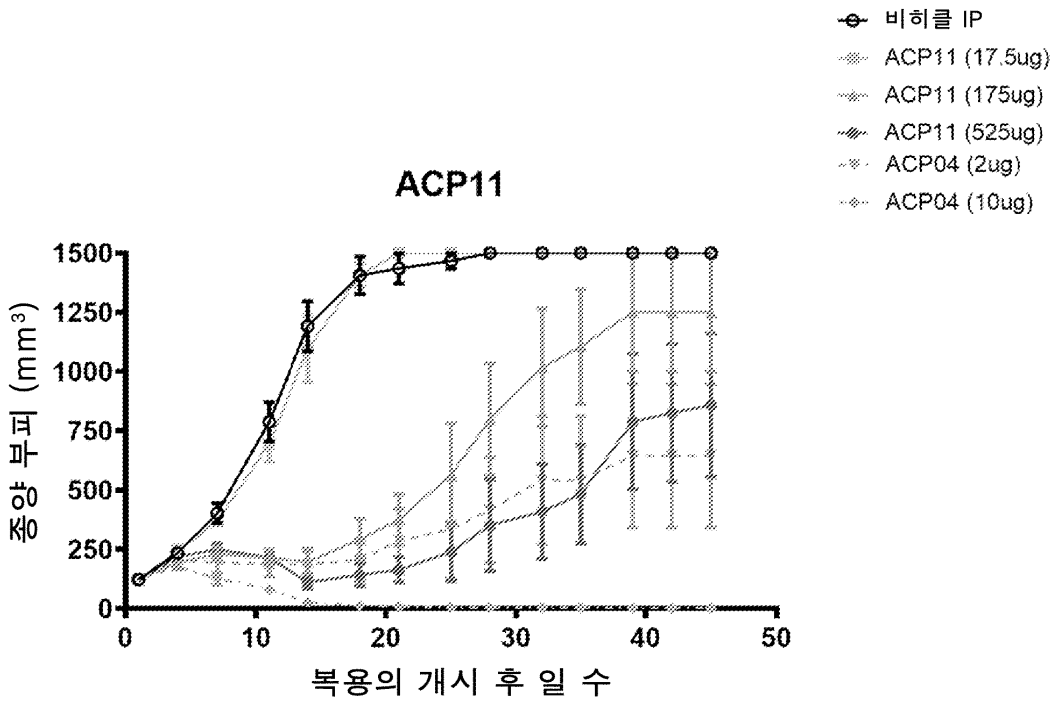


	ACP75 비커트	ACP75 커트
EC50	34.31	0.03035

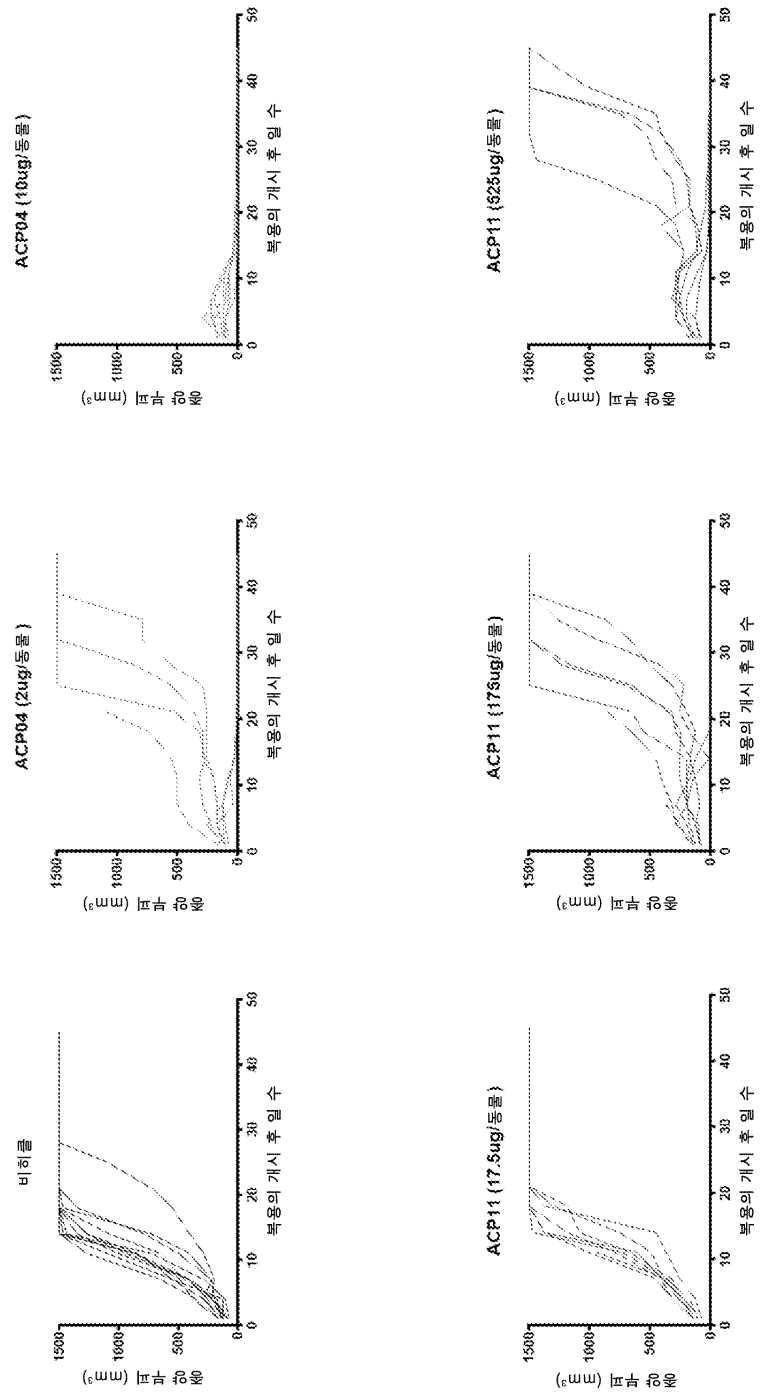
도면29a



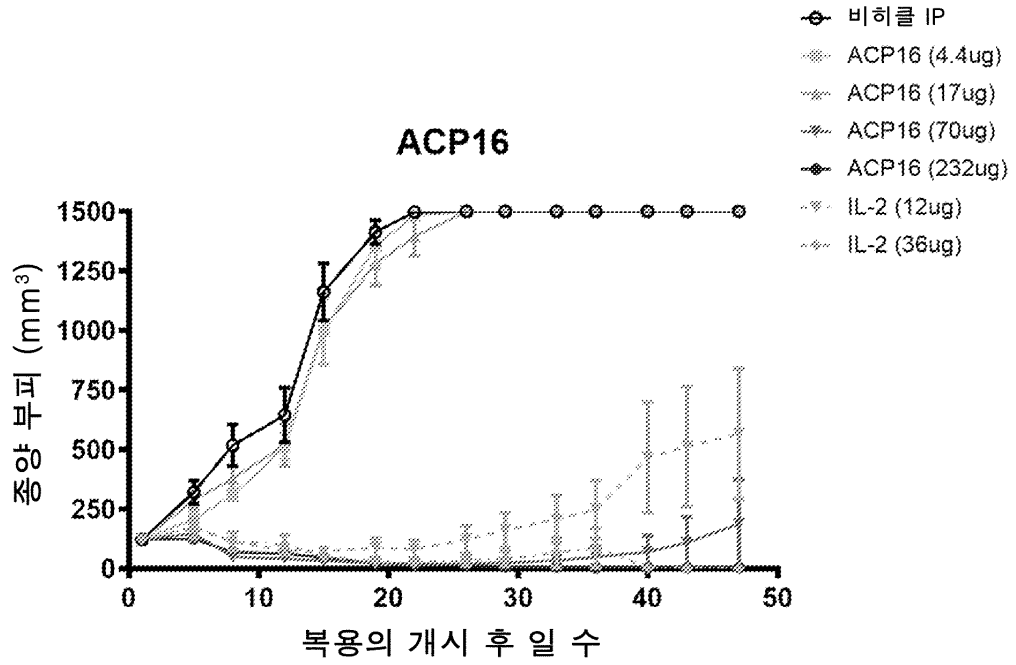
도면29b


ACP11
비히클 IP
ACP11 (17.5ug)
ACP11 (175ug)
ACP11 (525ug)
ACP04 (2ug)
ACP04 (10ug)
종양 부피 (mm³)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
40
50
복용의 개시 후 일 수

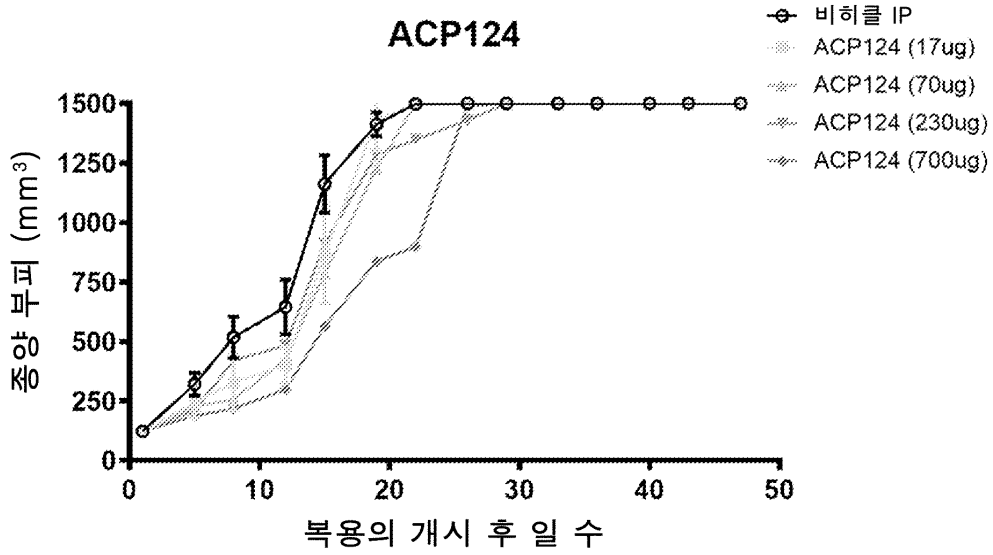
도면30


비히클
ACP04 (2ug/동물)
ACP04 (10ug/동물)
ACP11 (17.5ug/동물)
ACP11 (175ug/동물)
ACP11 (325ug/동물)
종양 부피 (mm³)
복용의 개시 후 일 수

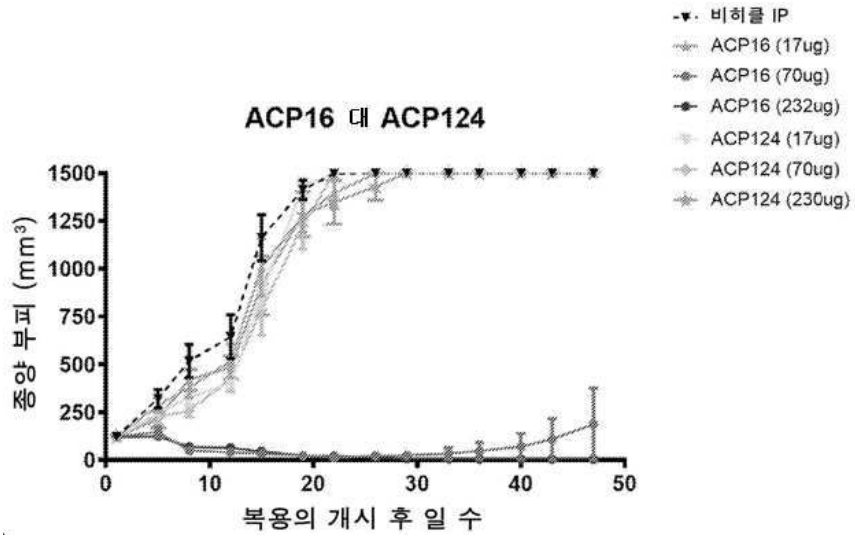
도면31a


ACP16
비히클 IP
ACP16 (4.4ug)
ACP16 (17ug)
ACP16 (70ug)
ACP16 (232ug)
IL-2 (12ug)
IL-2 (36ug)
종양 부피 (mm3)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
40
50
복용의 개시 후 일 수

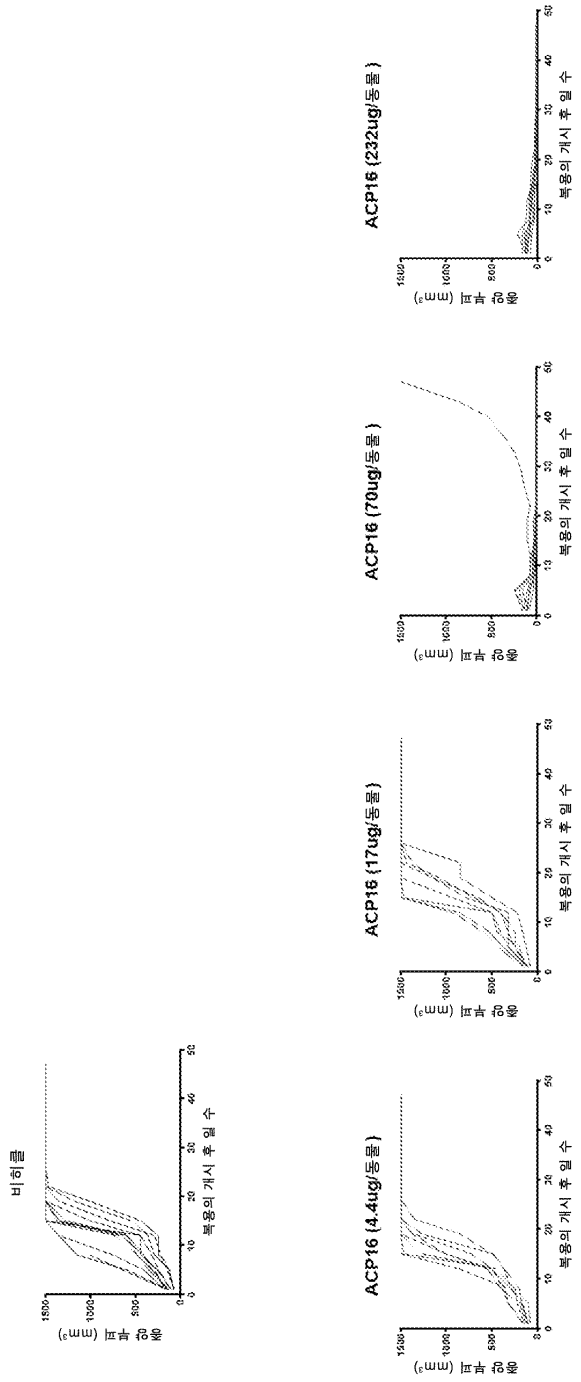
도면31b


ACP124
비히클 IP
ACP124 (17ug)
ACP124 (70ug)
ACP124 (230ug)
ACP124 (700ug)
종양 부피 (mm3)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
40
50
복용의 개시 후 일 수

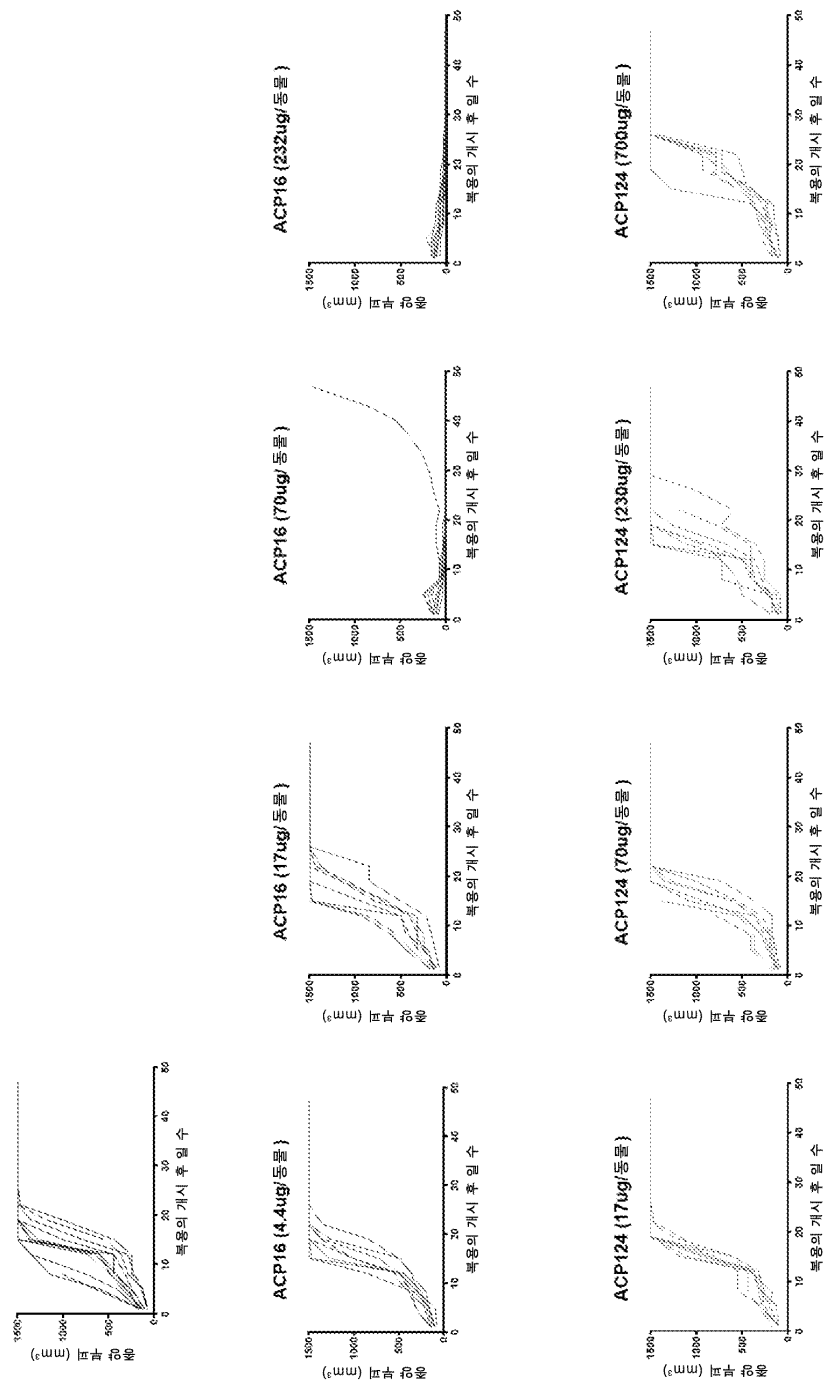
도면31c


ACP16 대 ACP124
비히클 IP
ACP16 (17ug)
ACP16 (70ug)
ACP16 (232ug)
ACP124 (17ug)
ACP124 (70ug)
ACP124 (230ug)
종양 부피 (mm³)
1500
1250
1000
750
500
250
0
0
10
20
30
40
50
복용의 개시 후 일 수

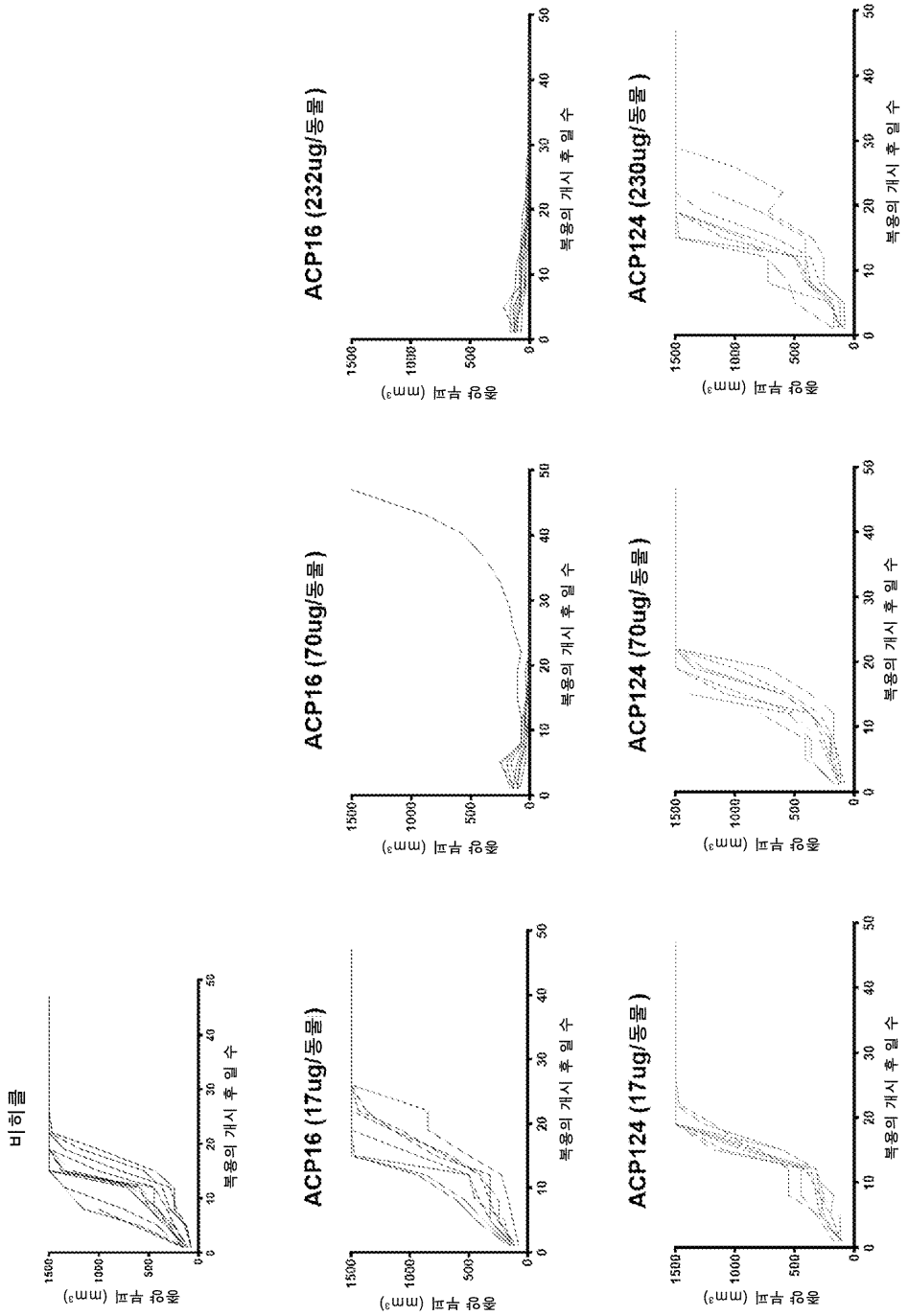
도면32a


비히클
ACP16 (4.4ug/동물)
ACP16 (17ug/동물)
ACP16 (70ug/동물)
ACP16 (232ug/동물)
종양 부피 (mm³)
복용의 개시 후 일 수

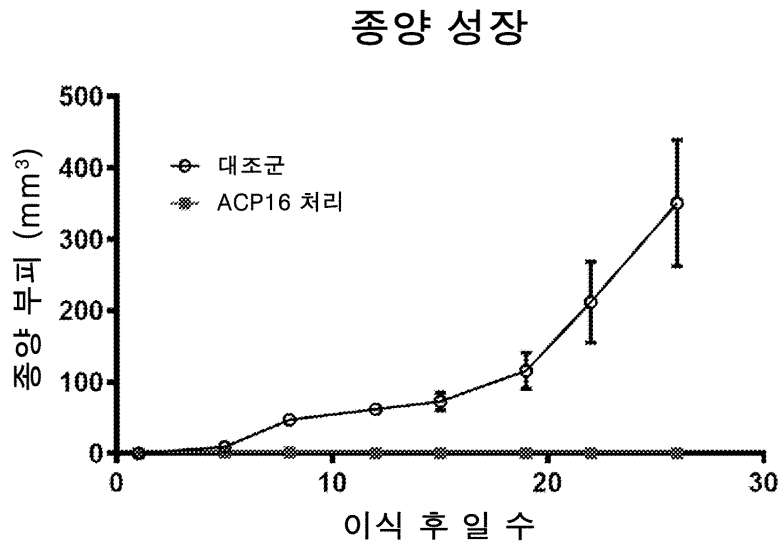
도면32b


비히클
ACP16 (4.4ug/동물)
ACP16 (17ug/동물)
ACP16 (70ug/동물)
ACP16 (232ug/동물)
ACP124 (17ug/동물)
ACP124 (70ug/동물)
ACP124 (230ug/동물)
ACP124 (700ug/동물)
종양 부피 (mm3)
복용의 개시 후 일 수

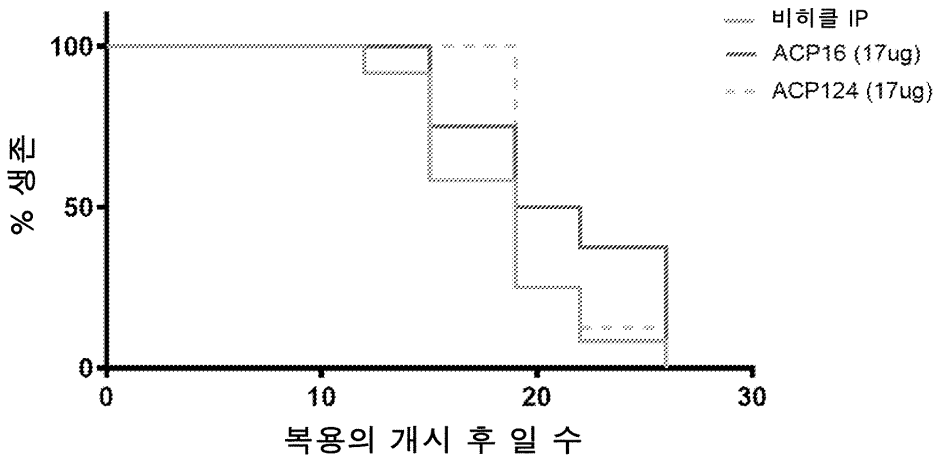
도면32c


비히클
ACP16 (17ug/동물)
ACP16 (70ug/동물)
ACP16 (232ug/동물)
ACP124 (17ug/동물)
ACP124 (70ug/동물)
ACP124 (230ug/동물)
종양 부피 (mm³)
복용의 개시 후 일 수

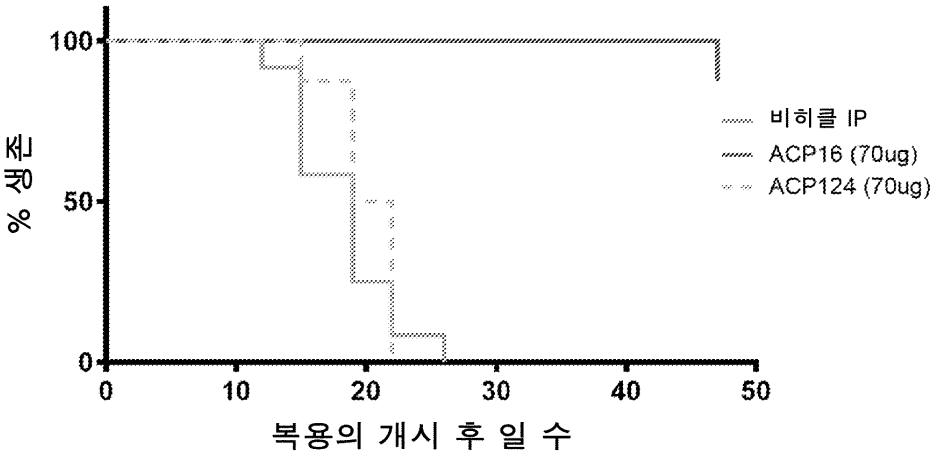
도면33



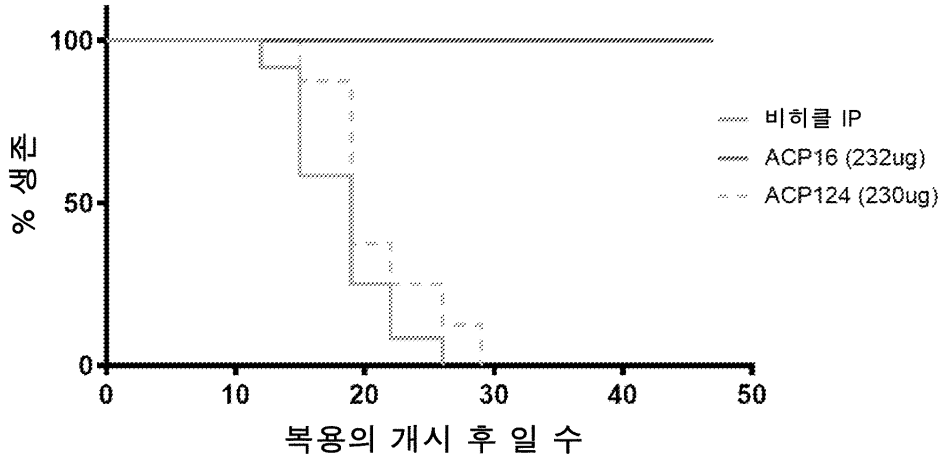
도면34a



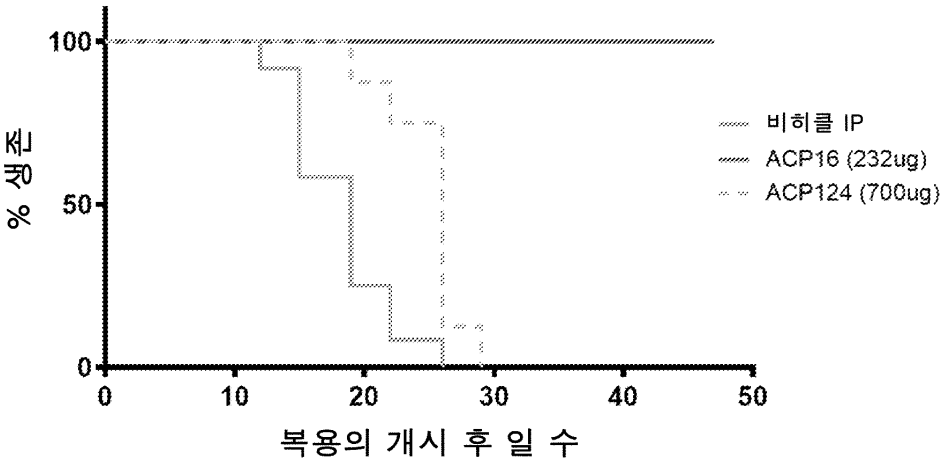
도면34b



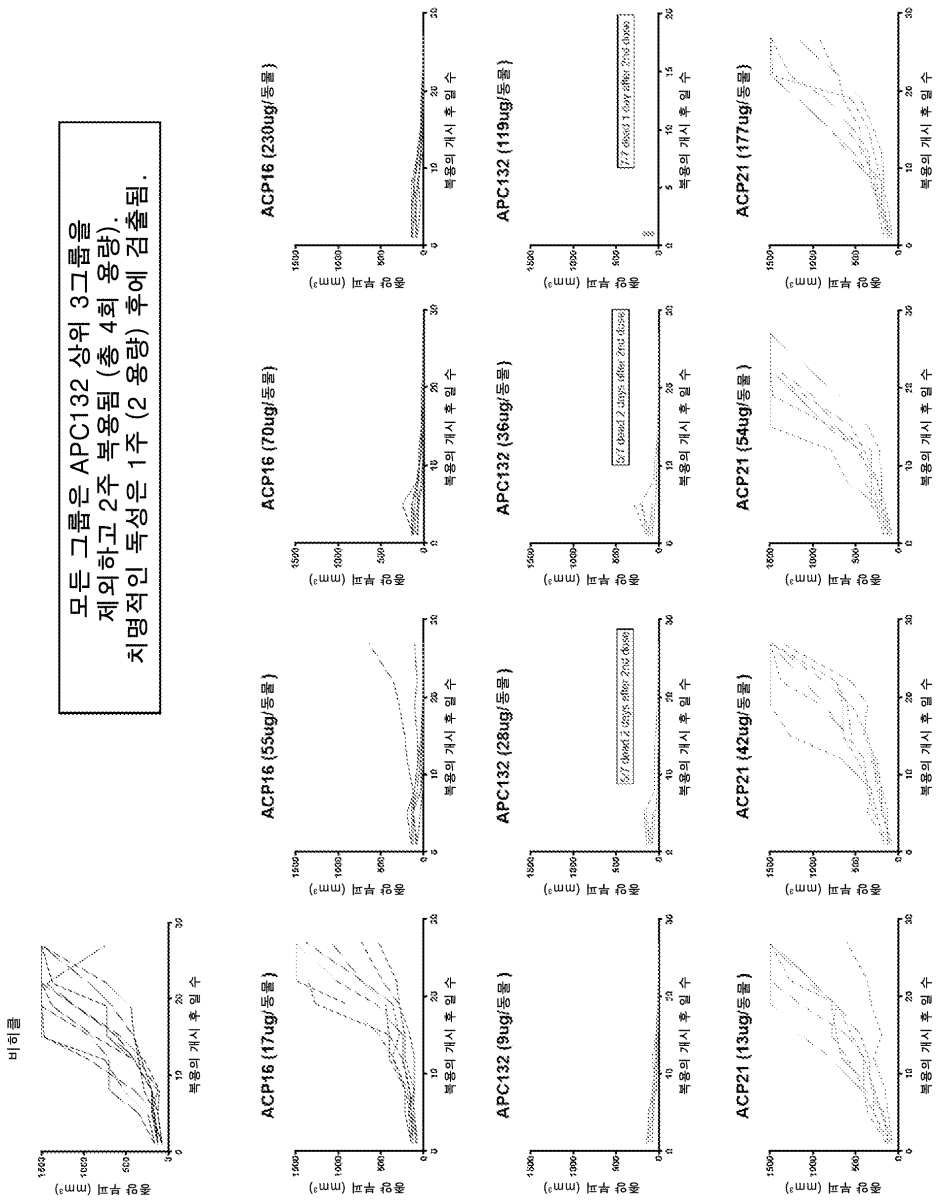
도면34c


100
50
0
% 생존
0
10
20
30
40
50
복용의 개시 후 일 수
비히클 IP
ACP16 (232ug)
ACP124 (230ug)

도면34d


100
50
0
% 생존
0
10
20
30
40
50
복용의 개시 후 일 수
비히클 IP
ACP16 (232ug)
ACP124 (700ug)

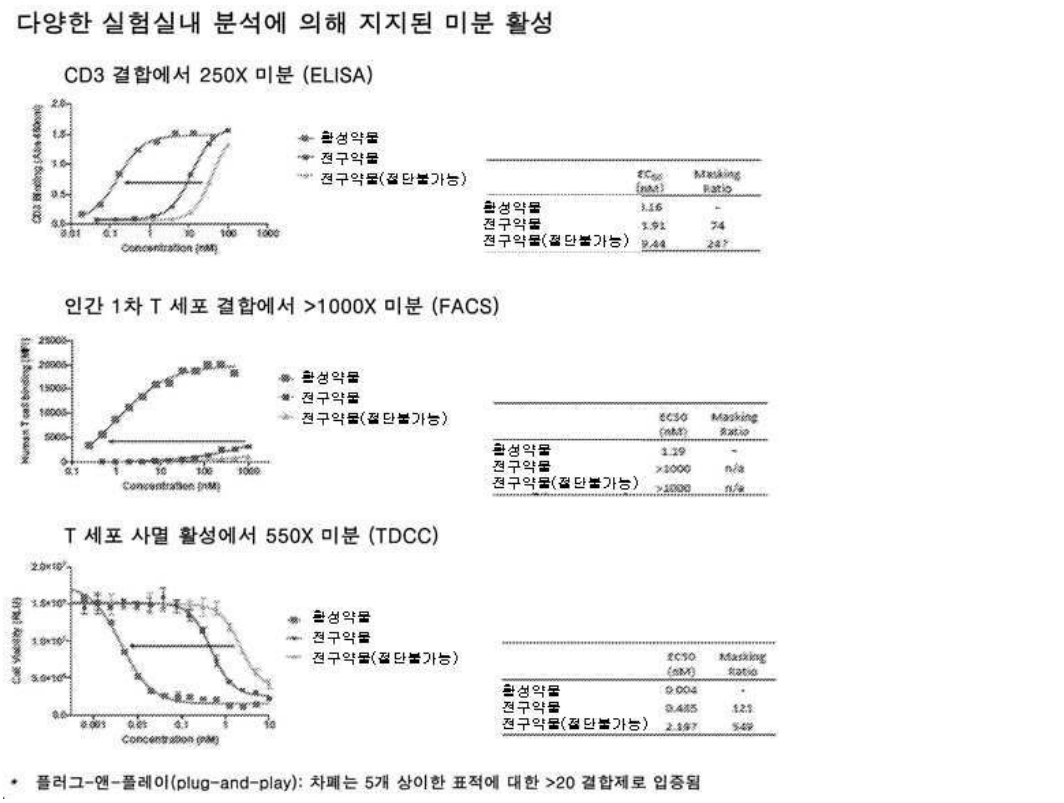
도면35


모든 그룹은 APC132 상위 3그룹을
제외하고 2주 복용됨 (총 4회 용량).
치명적인 독성은 1주 (2 용량) 후에 검출됨.
비히클
ACP16 (17ug/동물)
ACP16 (55ug/동물)
ACP16 (70ug/동물)
ACP16 (230ug/동물)
APC132 (9ug/동물)
APC132 (28ug/동물)
APC132 (36ug/동물)
APC132 (119ug/동물)
ACP21 (13ug/동물)
ACP21 (42ug/동물)
ACP21 (54ug/동물)
ACP21 (177ug/동물)
종양 부피 (mm3)
복용의 개시 후 일 수

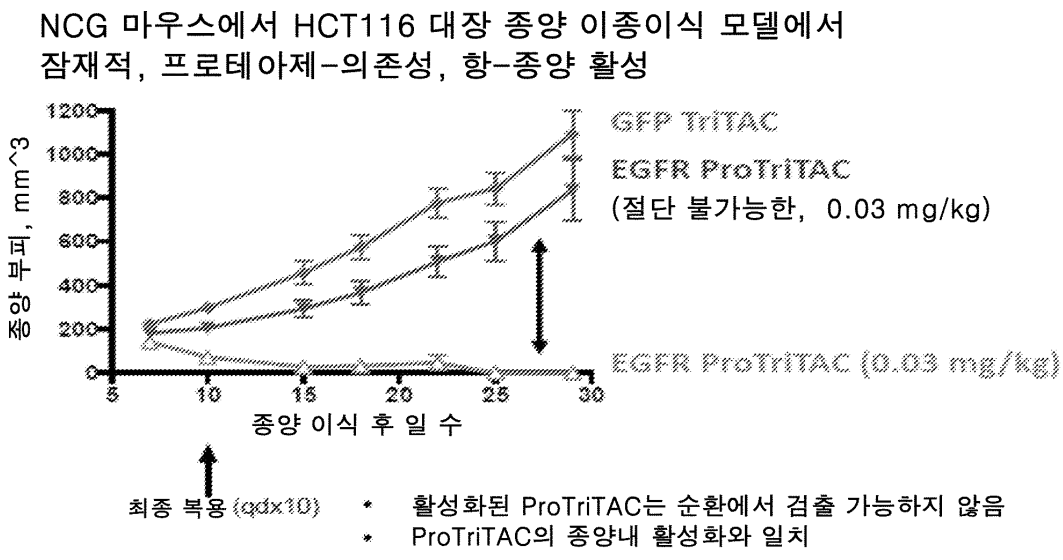
도면36

ProTriTAC는 종양-연결된 프로테아제에 의해 활성화 가능함
αALB
프로테아제-절단 가능한 링커
...GGGGXXXXXXXXXXGGGGG...
프로테아제 A
프로테아제 B
αCD3
αEGFR
1 2 3
1. ProTriTAC 단독
2. + 프로테아제 B
3. + 프로테아제 A
55 kD (전구약물)
42 kD (활성 약물)
13 kD
SDS-PAGE 겔
* 조작된 상이한 절단가능성을 갖는 기질 링커의 전매특허의 라이브러리

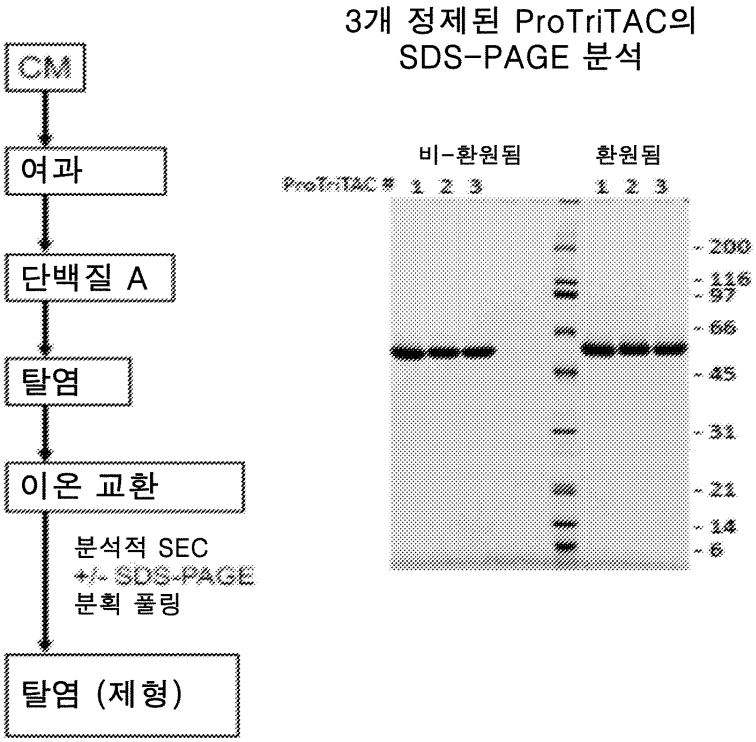
도면37


다양한 실험실내 분석에 의해 지지된 미분 활성
CD3 결합에서 250X 미분 (ELISA)
활성약물
전구약물
전구약물(절단불가능)
Concentration (nM)
활성약물 1.16 -
전구약물 1.91 74
전구약물(절단불가능) 9.44 247
인간 1차 T 세포 결합에서 >1000X 미분 (FACS)
활성약물
전구약물
전구약물(절단불가능)
Concentration (nM)
활성약물 1.29 -
전구약물 >1000 n/a
전구약물(절단불가능) >1000 n/a
T 세포 사멸 활성에서 550X 미분 (TDCC)
활성약물
전구약물
전구약물(절단불가능)
Concentration (nM)
활성약물 0.004 -
전구약물 0.485 121
전구약물(절단불가능) 2.197 549
* 플러그-앤-플레이(plug-and-play): 차폐는 5개 상이한 표적에 대한 >20 결합제로 입증됨

도면38

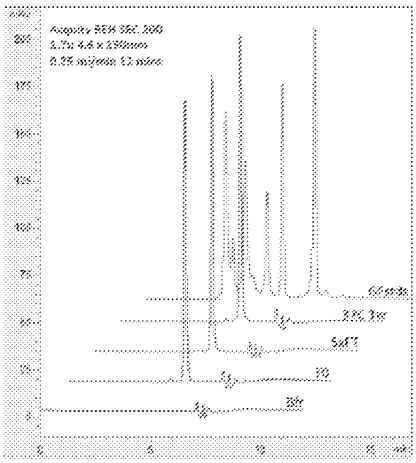

NCG 마우스에서 HCT116 대장 종양 이종이식 모델에서
잠재적, 프로테아제-의존성, 항-종양 활성
종양 부피, mm^3
1200
1000
800
600
400
200
0
5
10
15
20
25
30
종양 이식 후 일 수
GFP TriTAC
EGFR ProTriTAC
(절단 불가능한, 0.03 mg/kg)
EGFR ProTriTAC (0.03 mg/kg)
최종 복용 (qdx10)
* 활성화된 ProTriTAC는 순환에서 검출 가능하지 않음
* ProTriTAC의 종양내 활성화와 일치

도면39



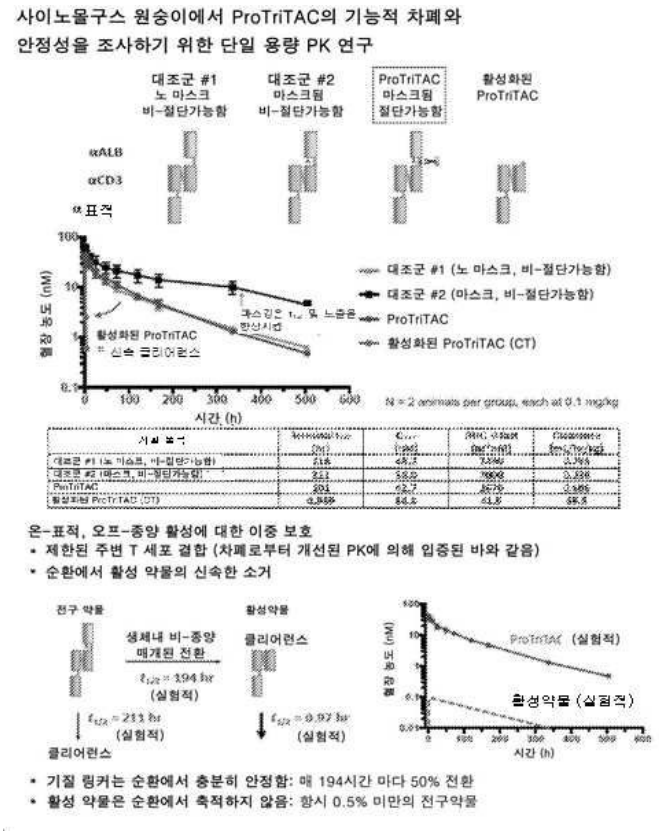
도면40

상이한 스트레스 조건 후
ProTriTAC의 분석적 SEC



조건	% HMW	% 주요	% LMW
T0	1.7	96.0	2.3
5x FT	1.6	97.0	1.4
37C 1w	2.6	95.4	2.0

도면41



서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> WEREWOLF THERAPEUTICS, INC.

<120> ACTIVATABLE CYTOKINE POLYPEPTIDES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 105365-0020

<140><141><150> 62/756,507

<151> 2018-11-06

<150> 62/756,515

<151> 2018-11-06

<150> 62/756,504

<151> 2018-11-06

<150> 62/671,225

<151> 2018-05-14

<160> 205

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu
1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
20 25 30

Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
35 40 45

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
65 70 75 80

Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile
100 105 110

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe
130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
145 150

<210> 2

<211> 609

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

Met Lys Trp Val Thr Phe Ile Ser Leu Leu Phe Leu Phe Ser Ser Ala
1 5 10 15

Tyr Ser Arg Gly Val Phe Arg Arg Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala
20 25 30

```
His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu
        35                  40                  45

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

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

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

Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser
                245                 250                 255
Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly
            260                 265                 270
Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile
```

275 280 285

Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu

290 295 300

Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp

305 310 315 320

Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Gly Ser

325 330 335

Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly

340 345 350

Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val

355 360 365

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys

370 375 380

Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu

385 390 395 400

Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys

405 410 415

Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu

420 425 430

Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val

435 440 445

Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His

450 455 460

Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Cys Leu Ser Val Phe

465 470 475 480

Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg

485 490 495

Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Gly Arg Pro Cys Phe

500 505 510

Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala

515 520 525

Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu
530 535 540
Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
545 550 555 560

Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala
565 570 575
Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe
580 585 590
Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly
595 600 605
Leu

<210> 3
<211> 8
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:

MMP7 cleavage domain sequence"
<400> 3
Lys Arg Ala Leu Gly Leu Pro Gly
1 5
<210> 4
<211> 40
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
MMP7 cleavage domain sequence"
<400> 4
Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu
1 5 10 15
Arg Pro Leu Ala Leu Trp Arg Ser Asp Arg Asp Arg Asp Arg Asp Arg

20 25 30

Asp Arg Asp Arg Asp Arg Asp Arg

35 40

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP9 cleavage domain sequence"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Thr"

<220><221> SITE

<222> (1)..(5)

<223> /note="Variant residues given in the sequence have no

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 5

Pro Arg Ser Leu Ser

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP9 cleavage domain sequence"

<400> 6

Leu Glu Ala Thr Ala

1 5

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP11 cleavage domain sequence"

<400> 7

Gly Gly Ala Ala Asn Leu Val Arg Gly Gly

1 5 10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP14 cleavage domain sequence"

<400> 8

Ser Gly Arg Ile Gly Phe Leu Arg Thr Ala

1 5 10

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP cleavage domain sequence"

<400> 9

Pro Leu Gly Leu Ala Gly

1 5

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
MMP cleavage domain sequence"

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid

<400> 10

Pro Leu Gly Leu Ala Xaa

1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
MMP cleavage domain sequence"

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cys(me)

<400> 11

Pro Leu Gly Xaa Ala Gly

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
MMP cleavage domain sequence"

<400> 12

Glu Ser Pro Ala Tyr Tyr Thr Ala

1 5

<210> 13

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP cleavage domain sequence"

<400> 13

Arg Leu Gln Leu Lys Leu

1 5

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP cleavage domain sequence"

<400> 14

Arg Leu Gln Leu Lys Ala Cys

1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP2, MMP9, MMP14 cleavage domain sequence"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Hof

<400> 15

Glu Pro Xaa Gly Xaa Tyr Leu

1 5

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Urokinase plasminogen activator (uPA) cleavage domain

sequence"

<400> 16

Ser Gly Arg Ser Ala

1 5

<210> 17

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Urokinase plasminogen activator (uPA) cleavage domain

sequence"

<400> 17

Asp Ala Phe Lys

1

<210> 18

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Urokinase plasminogen activator (uPA) cleavage domain

sequence"

<400> 18

Gly Gly Gly Arg Arg

1 5

<210> 19

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Lysosomal Enzyme cleavage domain sequence"

<400> 19

Gly Phe Leu Gly

1

<210> 20

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Lysosomal Enzyme cleavage domain sequence"

<400> 20

Ala Leu Ala Leu

1

<210> 21

<211> 2

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Lysosomal Enzyme cleavage domain sequence"

<400> 21

Phe Lys

1

<210> 22

<211> 3

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Cathepsin B cleavage domain sequence"

<400> 22

Asn Leu Leu

1

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Cathepsin D cleavage domain sequence"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Cys(Et)

<400> 23

Pro Ile Xaa Phe Phe

1 5

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Cathepsin K cleavage domain sequence"

<400> 24

Gly Gly Pro Arg Gly Leu Pro Gly

1 5

<210> 25

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Prostate Specific Antigen cleavage domain sequence"

<400> 25

His Ser Ser Lys Leu Gln

1 5

<210> 26

<211> 7

<212

> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Prostate Specific Antigen cleavage domain sequence"

<400> 26

His Ser Ser Lys Leu Gln Leu

1 5

<210> 27

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Prostate Specific Antigen cleavage domain sequence"

<400> 27

His Ser Ser Lys Leu Gln Glu Asp Ala

1 5

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
Herpes Simplex Virus Protease cleavage domain
sequence"
<400> 28
Leu Val Leu Ala Ser Ser Ser Phe Gly Tyr
1 5 10
<210> 29
<211> 10
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
HIV Protease cleavage domain sequence"
<400> 29
Gly Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gly
1 5 10
<210> 30
<211> 10
<212> PRT

<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
CMV Protease cleavage domain sequence"
<400> 30
Gly Val Val Gln Ala Ser Cys Arg Leu Ala
1 5 10
<210> 31
<211> 4
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
Thrombin cleavage domain sequence"
<220><221> MOD_RES
<222> (2)..(2)
<223> 2-carboxy piperdine
<400> 31
Phe Xaa Arg Ser
1
<210> 32
<211> 6
<212> PRT

<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
Thrombin cleavage domain sequence"
<400> 32
Asp Pro Arg Ser Phe Leu
1 5
<210> 33
<211> 6
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
Thrombin cleavage domain sequence"
<400> 33
Pro Pro Arg Ser Phe Leu
1 5
<210> 34
<211> 4
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:

Caspase-3 cleavage domain sequence"

<400> 34

Asp Glu Val Asp

1

<210> 35

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Caspase-3 cleavage domain sequence"

<400> 35

Asp Glu Val Asp Pro

1 5

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Caspase-3 cleavage domain sequence"

<400> 36

Lys Gly Ser Gly Asp Val Glu Gly

1 5

<210> 37

<211> 6

<212

> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Interleukin 1-beta converting enzyme cleavage domain

sequence"

<400> 37

Gly Trp Glu His Asp Gly

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Enterokinase cleavage domain sequence"

<400> 38

Glu Asp Asp Asp Asp Lys Ala

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

FAP cleavage domain sequence"

<400> 39

Lys Gln Glu Gln Asn Pro Gly Ser Thr

1 5

<210> 40

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Kallikrein 2 cleavage domain sequence"

<400> 40

Gly Lys Ala Phe Arg Arg

1 5

<210> 41

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Plasmin cleavage domain sequence"

<400> 41

Asp Ala Phe Lys

1

<210> 42

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Plasmin cleavage domain sequence"

<400> 42

Asp Val Leu Lys

1

<210> 43

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Plasmin cleavage domain sequence"

<400> 43

Asp Ala Phe Lys

1

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
TOP cleavage domain sequence"
<400> 44
Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu
1 5
<210> 45
<211> 652
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 45
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp

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

85 90 95
Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
130 135 140
His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

145 150 155 160

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

165 170 175

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu

180 185 190

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His

195 200 205

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu

210 215 220

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr

225 230 235 240

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

245 250 255

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys

260 265 270

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

275 280 285

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

290 295 300

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

305 310 315 320

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu

325 330 335

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

340 345 350

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

355 360 365

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

420 425 430

Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro

435 440 445

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr

450 455 460

Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

465 470 475 480

Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp

485 490 495

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp

500 505 510

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly

515 520 525

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr

530 535 540

Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile

545 550 555 560

Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln

565 570 575

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

580 585 590

Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

595 600 605

Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

610 615 620

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly

625 630 635 640

Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His

645 650

<210> 46

<211> 652

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp
20 25 30
Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45
Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys
50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95
Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140
Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
145 150 155 160
Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
165 170 175

Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val

180 185 190

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

260 265 270

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln

275 280 285

Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

325 330 335

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

340 345 350

Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

355 360 365

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu

370 375 380

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

385 390 395 400

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly

405 410 415

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

420 425 430

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys

435 440 445

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

450 455 460

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

465 470 475 480

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

485 490 495

Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly

500 505 510

Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

515 520 525

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

530 535 540

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

545 550 555 560

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu

565 570 575

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His

580 585 590

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu

595 600 605

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr

610 615 620

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

625 630 635 640

Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His

645 650

<210> 47

<211> 553

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn
145 150 155 160

Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser
180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

210 215 220

Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser

275 280 285

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp

290 295 300

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu

305 310 315 320

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu

325 330 335

Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu

340 345 350

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp

355 360 365

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu

370 375 380

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu

385 390 395 400

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu

405 410 415

Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

450 455 460

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

465 470 475 480

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val

485 490 495

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

500 505 510

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

515 520 525

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

530 535 540

Val Ser Ser His His His His His His

545 550

<210> 48

<211> 553

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

85 90 95

Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser

130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn

145 150 155 160

Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

210 215 220

Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

260 265 270

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg

275 280 285

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg

325 330 335

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

340 345 350

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro

405 410 415

Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu

420 425 430

Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro

435 440 445

Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala

450 455 460

Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu

465 470 475 480

Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro

485 490 495

Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly

500 505 510

Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile

515 520 525

Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser

530 535 540

Thr Leu Thr His His His His His His

545 550

<210> 49

<211> 553

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
130 135 140

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

Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
165 170 175

Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr
195 200 205

Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

210 215 220

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

275 280 285

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
290 295 300
Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
305 310 315 320
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335
Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

340 345 350

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

405 410 415

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
420 425 430
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
435 440 445
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys

450 455 460

Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

465 470 475 480

Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser

485 490 495

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

500 505 510

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

515 520 525

Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

530 535 540

Glu Ile Lys His His His His His His

545 550

<210> 50

<211> 682

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

130 135 140

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

145 150 155 160

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

165 170 175

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu

180 185 190

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His

195 200 205

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu

210 215 220

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr

225 230 235 240

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

245 250 255

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys

260 265 270

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

275 280 285

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

290 295 300

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

305 310 315 320

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu

325 330 335

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

340 345 350

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

355 360 365

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser

485 490 495

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

500 505 510

Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

515 520 525

Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp

530 535 540

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

545 550 555 560

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser

565 570 575

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
580 585 590
Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys

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

660 665 670
Val Glu Ile Lys His His His His His His
675 680

<210> 51
<211> 667
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 51
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

130 135 140

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

145 150 155 160

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

165 170 175

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu

180 185 190

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His

195 200 205

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu

210 215 220

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr

225 230 235 240

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

245 250 255

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys

260 265 270

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

275 280 285

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

290 295 300

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

305 310 315 320

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu

325 330 335

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

340 345 350

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

355 360 365

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

435 440 445

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

450 455 460

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr

465 470 475 480

Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

485 490 495

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

500 505 510

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr

515 520 525

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly

530 535 540

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

545 550 555 560

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

565 570 575

Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln
580 585 590
Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg

595 600 605
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
610 615 620
Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
625 630 635 640
Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
645 650 655
Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His
660 665

<210> 52
<211> 682
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 52
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
130 135 140

Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
180 185 190

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
195 200 205

Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
210 215 220

Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr
225 230 235 240

Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
245 250 255

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
260 265 270

Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
275 280 285

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
305 310 315 320

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
325 330 335

Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

340 345 350

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

355 360 365

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

370 375 380

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

385 390 395 400

Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

405 410 415

Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

450 455 460

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

465 470 475 480

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val

485 490 495

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

500 505 510

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

515 520 525

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

530 535 540

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

545 550 555 560

Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala

565 570 575

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser

580 585 590

Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
595 600 605
Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser
610 615 620

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

<210> 53
<211> 393
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 53
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30
Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

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

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

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

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
245 250 255
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
260 265 270
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
275 280 285
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
290 295 300

Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
305 310 315 320
Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser
325 330 335
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

340 345 350

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys

355 360 365

Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

370 375 380

Glu Ile Lys His His His His His His

385 390

<210> 54

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly

130 135 140

Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
180 185 190
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
195 200 205

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

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

Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
340 345 350
Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val
355 360 365
Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
370 375 380

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
385 390 395 400

Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
405 410 415
Lys His His His His His His
420

<210> 55
<211> 682
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 55
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15
Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

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

85 90 95
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125
Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
130 135 140

Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

210 215 220

Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr

225 230 235 240

Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu

245 250 255

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

260 265 270

Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly

275 280 285

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

290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser

305 310 315 320

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser

325 330 335

Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys

340 345 350

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

355 360 365

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

370 375 380

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln

385 390 395 400

Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

405 410 415

Lys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser

420 425 430

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

435 440 445

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

450 455 460

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

465 470 475 480

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val

485 490 495

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

500 505 510

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

515 520 525

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

530 535 540

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

545 550 555 560

Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala

565 570 575

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser

580 585 590

Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu

595 600 605

Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser

610 615 620

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val

625 630 635 640

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
645 650 655
Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

660 665 670
Thr Val Ser Ser His His His His His His
675 680

<210> 56
<211> 682
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 56
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser

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

85 90 95
Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105 110
Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly
115 120 125
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val

180 185 190

Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr

195 200 205

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

210 215 220

Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

225 230 235 240

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

245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu

260 265 270

Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln

275 280 285

Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala

290 295 300

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

305 310 315 320

Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile

325 330 335

Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr

340 345 350

Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg

420 425 430

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser

435 440 445

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

450 455 460

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg

465 470 475 480

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

485 490 495

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly

500 505 510

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

515 520 525

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala

530 535 540

Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu

545 550 555 560

Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn

565 570 575

Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys

580 585 590

Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro

595 600 605

Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg

610 615 620

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

625 630 635 640

Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr
645 650 655
Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile

660 665 670
Ser Thr Leu Thr His His His His His His
675 680

<210> 57
<211> 393
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 57
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

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

85 90 95
Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn

145 150 155 160

Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro

165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser

195 200 205

Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr

210 215 220

Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser

225 230 235 240

Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro

245 250 255

Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu

260 265 270

Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro

275 280 285

Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala

290 295 300

Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu

305 310 315 320

Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro

325 330 335

Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly

340 345 350

Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile

355 360 365

Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser

370 375 380

Thr Leu Thr His His His His His His

385 390

<210> 58

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 58

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
20 25 30

Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
85 90 95

Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr
100 105 110

Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser
130 135 140

Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn
145 150 155 160

Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175

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

180 185 190

Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
195 200 205
Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr
210 215 220
Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly
260 265 270
Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser
275 280 285
Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
290 295 300
Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
305 310 315 320

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

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
385 390 395 400
Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
405 410 415
Thr His His His His His His
420

<210> 59

<211> 669

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 59

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys

50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

130 135 140

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

145 150 155 160

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

165 170 175

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu

180 185 190

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His

195 200 205

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu

210 215 220

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr

225 230 235 240

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

245 250 255

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys

260 265 270

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

275 280 285

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

290 295 300

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

305 310 315 320

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu

325 330 335

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

340 345 350

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

355 360 365

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu

405 410 415

Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val

420 425 430

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp

435 440 445

Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn

450 455 460

Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala

465 470 475 480

Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser

485 490 495

Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg

500 505 510

Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr

515 520 525

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

530 535 540

Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala

545 550 555 560

Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser

565 570 575

Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

580 585 590

Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

595 600 605

Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

610 615 620

Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

625 630 635 640

Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

645 650 655

Glu Ile Lys His His His His His His Glu Pro Glu Ala

660 665

<210> 60

<211> 669

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp
20 25 30

Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys
50 55 60

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu
65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn
85 90 95

Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val
100 105 110

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
130 135 140

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
145 150 155 160

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
165 170 175

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
180 185 190

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
195 200 205

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu

210 215 220

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr

225 230 235 240

Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

245 250 255

Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys

260 265 270

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

275 280 285

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

290 295 300

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

305 310 315 320

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu

325 330 335

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

340 345 350

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

355 360 365

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

405 410 415

Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr

420 425 430

Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr

435 440 445

Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile

450 455 460

Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

465 470 475 480

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu

485 490 495

Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr

500 505 510

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

515 520 525

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln

530 535 540

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

545 550 555 560

Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val Lys

565 570 575

Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Gly

580 585 590

Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu

595 600 605

Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu

610 615 620

Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly Asp

625 630 635 640

Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr

645 650 655

Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala

660 665

<210> 61

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
130 135 140

Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
165 170 175

Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys
180 185 190

Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu
195 200 205

Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile
210 215 220

Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys

225 230 235 240

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu

245 250 255

Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp

260 265 270

Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

275 280 285

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

290 295 300

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu

305 310 315 320

Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln

325 330 335

Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

340 345 350

Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu

355 360 365

Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

370 375 380

Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

385 390 395 400

Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

405 410 415

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala

485 490 495

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr

500 505 510

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val

515 520 525

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg

580 585 590

Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys

595 600 605

Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr

610 615 620

Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

625 630 635 640

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly

645 650 655

Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly

660 665 670

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu

675 680 685

Ala

<210> 62

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 62

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
130 135 140

Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val
165 170 175

Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala
180 185 190

Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser
195 200 205

Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
210 215 220

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
225 230 235 240
Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu
245 250 255
Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro
260 265 270
Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
275 280 285

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
290 295 300
Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser
305 310 315 320
Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val
325 330 335
Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro
340 345 350

Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
355 360 365
Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
370 375 380
Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly
385 390 395 400
Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
405 410 415

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
420 425 430
Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
435 440 445
Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala

485 490 495

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr

500 505 510

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val

515 520 525

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg

580 585 590

Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys

595 600 605

Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr

610 615 620

Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

625 630 635 640

Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly

645 650 655

Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly

660 665 670

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu

675 680 685

Ala

<210> 63

<211> 272

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
IL2Ra sequence"

<400> 63

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val
1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro
20 25 30

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn
35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr
50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys
65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro
85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro
100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro
115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val
130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His
145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg
165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln
180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205
Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220

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

<210> 64
<211> 551
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
IL2Rb sequence"

<400> 64
Met Ala Ala Pro Ala Leu Ser Trp Arg Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu
1 5 10 15
Leu Pro Leu Ala Thr Ser Trp Ala Ser Ala Ala Val Asn Gly Thr Ser
20 25 30
Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn Ile Ser Cys Val Trp
35 40 45
Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys Gln Val His Ala Trp
50 55 60

Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu Leu Leu Pro Val Ser
65 70 75 80
Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln
85 90 95
Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu Arg Val Leu Cys Arg Glu
100 105 110

Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln Asp Phe Lys Pro Phe Glu
115 120 125

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

Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln Tyr Glu Phe Gln Val
195 200 205
Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr Trp Ser Pro Trp Ser
210 215 220
Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr
225 230 235 240
Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly
245 250 255

Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro
260 265 270
Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe
275 280 285
Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu
290 295 300
Ser Ser Pro Phe Pro Ser Ser Ser Phe Ser Pro Gly Gly Leu Ala Pro
305 310 315 320

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

355 360 365

Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr
370 375 380

Asp Pro Tyr Ser Glu Glu Asp Pro Asp Glu Gly Val Ala Gly Ala Pro
385 390 395 400

Thr Gly Ser Ser Pro Gln Pro Leu Gln Pro Leu Ser Gly Glu Asp Asp
405 410 415

Ala Tyr Cys Thr Phe Pro Ser Arg Asp Asp Leu Leu Leu Phe Ser Pro
420 425 430

Ser Leu Leu Gly Gly Pro Ser Pro Pro Ser Thr Ala Pro Gly Gly Ser
435 440 445

Gly Ala Gly Glu Glu Arg Met Pro Pro Ser Leu Gln Glu Arg Val Pro
450 455 460

Arg Asp Trp Asp Pro Gln Pro Leu Gly Pro Pro Thr Pro Gly Val Pro
465 470 475 480

Asp Leu Val Asp Phe Gln Pro Pro Pro Glu Leu Val Leu Arg Glu Ala
485 490 495

Gly Glu Glu Val Pro Asp Ala Gly Pro Arg Glu Gly Val Ser Phe Pro
500 505 510

Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg
515 520 525

Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly
530 535 540

Gln Asp Pro Thr His Leu Val
545 550

<210> 65

<211> 369

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
IL2Rg sequence"

<400> 65

Met Leu Lys Pro Ser Leu Pro Phe Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Leu

1 5 10 15

Pro Leu Leu Gly Val Gly Leu Asn Thr Thr Ile Leu Thr Pro Asn Gly

20 25 30

Asn Glu Asp Thr Thr Ala Asp Phe Phe Leu Thr Thr Met Pro Thr Asp

35 40 45

Ser Leu Ser Val Ser Thr Leu Pro Leu Pro Glu Val Gln Cys Phe Val

50 55 60

Phe Asn Val Glu Tyr Met Asn Cys Thr Trp Asn Ser Ser Ser Glu Pro

65 70 75 80

Gln Pro Thr Asn Leu Thr Leu His Tyr Trp Tyr Lys Asn Ser Asp Asn

85 90 95

Asp Lys Val Gln Lys Cys Ser His Tyr Leu Phe Ser Glu Glu Ile Thr

100 105 110

Ser Gly Cys Gln Leu Gln Lys Lys Glu Ile His Leu Tyr Gln Thr Phe

115 120 125

Val Val Gln Leu Gln Asp Pro Arg Glu Pro Arg Arg Gln Ala Thr Gln

130 135 140

Met Leu Lys Leu Gln Asn Leu Val Ile Pro Trp Ala Pro Glu Asn Leu

145 150 155 160

Thr Leu His Lys Leu Ser Glu Ser Gln Leu Glu Leu Asn Trp Asn Asn

165 170 175

Arg Phe Leu Asn His Cys Leu Glu His Leu Val Gln Tyr Arg Thr Asp

180 185 190

Trp Asp His Ser Trp Thr Glu Gln Ser Val Asp Tyr Arg His Lys Phe

195 200 205

Ser Leu Pro Ser Val Asp Gly Gln Lys Arg Tyr Thr Phe Arg Val Arg

210 215 220

Ser Arg Phe Asn Pro Leu Cys Gly Ser Ala Gln His Trp Ser Glu Trp

225 230 235 240

Ser His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe
245 250 255
Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu

260 265 270
Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro
275 280 285
Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His
290 295 300
Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser
305 310 315 320
Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro

325 330 335
Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn
340 345 350
Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu
355 360 365
Thr

<210> 66
<211> 520
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400
> 66
Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15
Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30
Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

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

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

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205
Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu
210 215 220
Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp
225 230 235 240
Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln
245 250 255

Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr
260 265 270
Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala
275 280 285
Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

305 310 315 320

Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser

325 330 335

Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu

340 345 350

Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp

355 360 365

Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu

370 375 380

Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr

385 390 395 400

Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr

405 410 415

Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu

420 425 430

Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile

435 440 445

Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser

450 455 460

Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu

465 470 475 480

Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala

485 490 495

Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser

500 505 510

Ser Ala His His His His His His

515 520

<210> 67

<211> 524

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys
85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln
130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly
145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala
165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala
180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg
195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

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

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

290 295 300

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

305 310 315 320

Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys

325 330 335

Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln

340 345 350

Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile

355 360 365

Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys

370 375 380

Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu

385 390 395 400

Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser

405 410 415

Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met

420 425 430

Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro

435 440 445

Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu

450 455 460

Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser

465 470 475 480

Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile

485 490 495

Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met

500 505 510

Ser Tyr Leu Asn Ala Ser His His His His His His

515 520

<210> 68

<211> 940

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 68

Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

1 5 10 15

Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn

20 25 30

Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln

65 70 75 80

Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr

85 90 95

His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly

100 105 110

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe

165 170 175

Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Thr

210 215 220

His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ile Trp

275 280 285

Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp

290 295 300

Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp

305 310 315 320

Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly

325 330 335

Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr

340 345 350

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

355 360 365

His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln
370 375 380
Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr

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

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

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

580 585 590
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg
595 600 605
Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn

610 615 620

Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu

625 630 635 640

Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr

645 650 655

Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His

660 665 670

Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg

675 680 685

Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys

690 695 700

Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln

705 710 715 720

Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu

725 730 735

Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn

740 745 750

His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp

755 760 765

Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser

770 775 780

Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala

785 790 795 800

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu

805 810 815

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

820 825 830

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly

835 840 845

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

850 855 860

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys
865 870 875 880
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
885 890 895
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

900 905 910
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
915 920 925
Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala
930 935 940

<210> 69
<211> 1069
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 69
Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln

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

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val

115 120 125

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

130 135 140

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met

145 150 155 160

His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe

165 170 175

Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly

180 185 190

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln

195 200 205

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Thr

210 215 220

His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ile Trp

275 280 285

Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp

290 295 300

Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp

305 310 315 320

Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly

325 330 335

Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr

340 345 350

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

355 360 365

His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln

370 375 380

Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr

385 390 395 400

Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu

405 410 415

Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val

420 425 430

Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn

435 440 445

Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro

450 455 460

Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His

465 470 475 480

Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile

485 490 495

Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn

500 505 510

Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr

515 520 525

Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys

530 535 540

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

545 550 555 560

Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp

565 570 575

Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser

580 585 590

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

595 600 605

Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn
610 615 620
Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu
625 630 635 640
Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr

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

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

770 775 780
Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala
785 790 795 800
Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu
805 810 815
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
820 825 830
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly

835 840 845
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser

850 855 860

Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys

865 870 875 880

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu

885 890 895

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

900 905 910

Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

915 920 925

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

930 935 940

Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly

945 950 955 960

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

965 970 975

Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe

980 985 990

Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val

995 1000 1005

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val

1010 1015 1020

Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

1025 1030 1035

Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

1040 1045 1050

Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu

1055 1060 1065

Ala

<210> 70

<211> 1069

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 70

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

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

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

Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu
195 200 205

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr
210 215 220
Thr His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu
225 230 235 240
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
245 250 255

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
260 265 270
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
275 280 285
Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala
290 295 300
Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
305 310 315 320

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

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

Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser

```
    450                 455                 460
Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln
465                 470                 475                 480
Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu
                485                 490                 495
Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp
            500                 505                 510

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

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

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

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

Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile
770 775 780
Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu
785 790 795 800
His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr
805 810 815
Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu
820 825 830

Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe
835 840 845
Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile
850 855 860
Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu
865 870 875 880
Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala
885 890 895

Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe
900 905 910
Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser
915 920 925
Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
930 935 940
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

945 950 955 960

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
965 970 975
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
980 985 990
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
995 1000 1005
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu
1010 1015 1020

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
1025 1030 1035
Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
1040 1045 1050
Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu
1055 1060 1065
Ala

<210> 71
<211> 940
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 71
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

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

Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly
195 200 205
Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg
210 215 220
Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val
225 230 235 240
Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg
260 265 270
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr
275 280 285
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
290 295 300

Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
305 310 315 320

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

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

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

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys
515 520 525
Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr
530 535 540
Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

545 550 555 560

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

565 570 575

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

580 585 590

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

595 600 605

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

610 615 620

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

625 630 635 640

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

645 650 655

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

660 665 670

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

675 680 685

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

690 695 700

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro

705 710 715 720

Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

725 730 735

Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser

740 745 750

Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu

755 760 765

Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp

770 775 780

Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu

785 790 795 800

Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr
805 810 815
Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr
820 825 830

Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu
835 840 845
Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile
850 855 860
Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser
865 870 875 880
Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu
885 890 895

Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala
900 905 910
Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser
915 920 925
Ser Ala His His His His His His Glu Pro Glu Ala
930 935 940

<210> 72
<211> 940
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 72
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser
195 200 205
Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile
210 215 220
Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu
225 230 235 240
Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile
245 250 255

Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp
260 265 270
Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val
275 280 285
Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp

290 295 300

Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val
305 310 315 320

Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe
325 330 335

Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys
340 345 350

Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp
355 360 365

Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln
370 375 380

Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp
385 390 395 400

Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val
405 410 415

Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser
420 425 430

Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
435 440 445

Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser
450 455 460

Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala
465 470 475 480

Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His
485 490 495

Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro
500 505 510

Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser
515 520 525

Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met
530 535 540

Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln
545 550 555 560
Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln
565 570 575

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

Leu Ser Ser Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu
645 650 655
Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
660 665 670
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
675 680 685
Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly
690 695 700

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

Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr
770 775 780
Thr His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu

785 790 795 800

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

805 810 815

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

820 825 830

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

835 840 845

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala

850 855 860

Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

865 870 875 880

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu

885 890 895

Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys

900 905 910

Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val

915 920 925

Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala

930 935 940

<210> 73

<211> 940

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys

85 90 95

Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys

100 105 110

Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

115 120 125

Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln

130 135 140

Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

145 150 155 160

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala

165 170 175

Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala

180 185 190

Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg

195 200 205

Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu

210 215 220

Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp

225 230 235 240

Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln

245 250 255

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

260 265 270

Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala

275 280 285

Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro
290 295 300
Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
305 310 315 320

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

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

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

Ser Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly
515 520 525
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

530 535 540

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
545 550 555 560

Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg
565 570 575

Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr
580 585 590

Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile
595 600 605

Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
610 615 620

Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala
625 630 635 640

Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr His
645 650 655

Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys Val Thr Val Leu Gly Gly
660 665 670

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln
675 680 685

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg
690 695 700

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly Met His
705 710 715 720

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile
725 730 735

Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg
740 745 750

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
755 760 765

Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Lys Thr His
770 775 780

Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr Met Val Thr Val Ser Ser
785 790 795 800
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
805 810 815
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
820 825 830

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly
835 840 845
Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
850 855 860
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys
865 870 875 880
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
885 890 895

Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
900 905 910
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
915 920 925
Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala
930 935 940
<210> 74
<211> 328
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 74
Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu
1 5 10 15

Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val
20 25 30
Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu
35 40 45
Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln

50 55 60

Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys

65 70 75 80

Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val

85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp

100 105 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe

115 120 125

Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp

130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg

145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser

165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu

180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile

195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr

210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

225 230 235 240

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp

245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr

260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg

275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala

290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser
305 310 315 320
Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser
325

<210> 75
<211> 215
<212> PRT
<213> Mus musculus

<400> 75
Met Cys Gln Ser Arg Tyr Leu Leu Phe Leu Ala Thr Leu Ala Leu Leu
1 5 10 15
Asn His Leu Ser Leu Ala Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg
20 25 30
Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val
35 40 45
Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp
50 55 60

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

Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His
130 135 140
Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp
145 150 155 160
Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys
165 170 175
Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys

180 185 190

Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val
195 200 205
Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala
210 215

<210> 76
<211> 862
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
IL12Rb-2 sequence"
<400> 76

Met Ala His Thr Phe Arg Gly Cys Ser Leu Ala Phe Met Phe Ile Ile
1 5 10 15
Thr Trp Leu Leu Ile Lys Ala Lys Ile Asp Ala Cys Lys Arg Gly Asp

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

85 90 95
Thr Leu Phe Val Cys Lys Leu Ala Cys Ile Asn Ser Asp Glu Ile Gln
100 105 110
Ile Cys Gly Ala Glu Ile Phe Val Gly Val Ala Pro Glu Gln Pro Gln
115 120 125
Asn Leu Ser Cys Ile Gln Lys Gly Glu Gln Gly Thr Val Ala Cys Thr
130 135 140

Trp Glu Arg Gly Arg Asp Thr His Leu Tyr Thr Glu Tyr Thr Leu Gln

145 150 155 160

Leu Ser Gly Pro Lys Asn Leu Thr Trp Gln Lys Gln Cys Lys Asp Ile

165 170 175

Tyr Cys Asp Tyr Leu Asp Phe Gly Ile Asn Leu Thr Pro Glu Ser Pro

180 185 190

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

195 200 205

Ser Ser Ser Leu Pro Ser Thr Phe Thr Phe Leu Asp Ile Val Arg Pro

210 215 220

Leu Pro Pro Trp Asp Ile Arg Ile Lys Phe Gln Lys Ala Ser Val Ser

225 230 235 240

Arg Cys Thr Leu Tyr Trp Arg Asp Glu Gly Leu Val Leu Leu Asn Arg

245 250 255

Leu Arg Tyr Arg Pro Ser Asn Ser Arg Leu Trp Asn Met Val Asn Val

260 265 270

Thr Lys Ala Lys Gly Arg His Asp Leu Leu Asp Leu Lys Pro Phe Thr

275 280 285

Glu Tyr Glu Phe Gln Ile Ser Ser Lys Leu His Leu Tyr Lys Gly Ser

290 295 300

Trp Ser Asp Trp Ser Glu Ser Leu Arg Ala Gln Thr Pro Glu Glu Glu

305 310 315 320

Pro Thr Gly Met Leu Asp Val Trp Tyr Met Lys Arg His Ile Asp Tyr

325 330 335

Ser Arg Gln Gln Ile Ser Leu Phe Trp Lys Asn Leu Ser Val Ser Glu

340 345 350

Ala Arg Gly Lys Ile Leu His Tyr Gln Val Thr Leu Gln Glu Leu Thr

355 360 365

Gly Gly Lys Ala Met Thr Gln Asn Ile Thr Gly His Thr Ser Trp Thr

370 375 380

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

385 390 395 400

Asn Ser Lys Gly Ser Ser Leu Pro Thr Arg Ile Asn Ile Met Asn Leu

405 410 415

Cys Glu Ala Gly Leu Leu Ala Pro Arg Gln Val Ser Ala Asn Ser Glu

420 425 430

Gly Met Asp Asn Ile Leu Val Thr Trp Gln Pro Pro Arg Lys Asp Pro

435 440 445

Ser Ala Val Gln Glu Tyr Val Val Glu Trp Arg Glu Leu His Pro Gly

450 455 460

Gly Asp Thr Gln Val Pro Leu Asn Trp Leu Arg Ser Arg Pro Tyr Asn

465 470 475 480

Val Ser Ala Leu Ile Ser Glu Asn Ile Lys Ser Tyr Ile Cys Tyr Glu

485 490 495

Ile Arg Val Tyr Ala Leu Ser Gly Asp Gln Gly Gly Cys Ser Ser Ile

500 505 510

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

515 520 525

Ala Ile Thr Glu Glu Lys Gly Ser Ile Leu Ile Ser Trp Asn Ser Ile

530 535 540

Pro Val Gln Glu Gln Met Gly Cys Leu Leu His Tyr Arg Ile Tyr Trp

545 550 555 560

Lys Glu Arg Asp Ser Asn Ser Gln Pro Gln Leu Cys Glu Ile Pro Tyr

565 570 575

Arg Val Ser Gln Asn Ser His Pro Ile Asn Ser Leu Gln Pro Arg Val

580 585 590

Thr Tyr Val Leu Trp Met Thr Ala Leu Thr Ala Ala Gly Glu Ser Ser

595 600 605

His Gly Asn Glu Arg Glu Phe Cys Leu Gln Gly Lys Ala Asn Trp Met

610 615 620

Ala Phe Val Ala Pro Ser Ile Cys Ile Ala Ile Ile Met Val Gly Ile

625 630 635 640

Phe Ser Thr His Tyr Phe Gln Gln Lys Val Phe Val Leu Leu Ala Ala
645 650 655
Leu Arg Pro Gln Trp Cys Ser Arg Glu Ile Pro Asp Pro Ala Asn Ser

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

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

785 790 795 800
Leu Pro Ser Asn Ile Asp Asp Leu Pro Ser His Glu Ala Pro Leu Ala
805 810 815
Asp Ser Leu Glu Glu Leu Glu Pro Gln His Ile Ser Leu Ser Val Phe
820 825 830
Pro Ser Ser Ser Leu His Pro Leu Thr Phe Ser Cys Gly Asp Lys Leu
835 840 845
Thr Leu Asp Gln Leu Lys Met Arg Cys Asp Ser Leu Met Leu

850 855 860
<210> 77
<211> 662
<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

IL12Rb-1 sequence"

<400> 77

Met Glu Pro Leu Val Thr Trp Val Val Pro Leu Leu Phe Leu Phe Leu

1 5 10 15

Leu Ser Arg Gln Gly Ala Ala Cys Arg Thr Ser Glu Cys Cys Phe Gln

20 25 30

Asp Pro Pro Tyr Pro Asp Ala Asp Ser Gly Ser Ala Ser Gly Pro Arg

35 40 45

Asp Leu Arg Cys Tyr Arg Ile Ser Ser Asp Arg Tyr Glu Cys Ser Trp

50 55 60

Gln Tyr Glu Gly Pro Thr Ala Gly Val Ser His Phe Leu Arg Cys Cys

65 70 75 80

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

85 90 95

Leu Gln Phe Ser Asp Gln Ala Gly Val Ser Val Leu Tyr Thr Val Thr

100 105 110

Leu Trp Val Glu Ser Trp Ala Arg Asn Gln Thr Glu Lys Ser Pro Glu

115 120 125

Val Thr Leu Gln Leu Tyr Asn Ser Val Lys Tyr Glu Pro Pro Leu Gly

130 135 140

Asp Ile Lys Val Ser Lys Leu Ala Gly Gln Leu Arg Met Glu Trp Glu

145 150 155 160

Thr Pro Asp Asn Gln Val Gly Ala Glu Val Gln Phe Arg His Arg Thr

165 170 175

Pro Ser Ser Pro Trp Lys Leu Gly Asp Cys Gly Pro Gln Asp Asp Asp

180 185 190

Thr Glu Ser Cys Leu Cys Pro Leu Glu Met Asn Val Ala Gln Glu Phe

195 200 205

Gln Leu Arg Arg Arg Gln Leu Gly Ser Gln Gly Ser Ser Trp Ser Lys

210 215 220

Trp Ser Ser Pro Val Cys Val Pro Pro Glu Asn Pro Pro Gln Pro Gln

225 230 235 240

Val Arg Phe Ser Val Glu Gln Leu Gly Gln Asp Gly Arg Arg Arg Leu

245 250 255

Thr Leu Lys Glu Gln Pro Thr Gln Leu Glu Leu Pro Glu Gly Cys Gln

260 265 270

Gly Leu Ala Pro Gly Thr Glu Val Thr Tyr Arg Leu Gln Leu His Met

275 280 285

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

290 295 300

Lys Met Pro Tyr Leu Ser Gly Ala Ala Tyr Asn Val Ala Val Ile Ser

305 310 315 320

Ser Asn Gln Phe Gly Pro Gly Leu Asn Gln Thr Trp His Ile Pro Ala

325 330 335

Asp Thr His Thr Glu Pro Val Ala Leu Asn Ile Ser Val Gly Thr Asn

340 345 350

Gly Thr Thr Met Tyr Trp Pro Ala Arg Ala Gln Ser Met Thr Tyr Cys

355 360 365

Ile Glu Trp Gln Pro Val Gly Gln Asp Gly Gly Leu Ala Thr Cys Ser

370 375 380

Leu Thr Ala Pro Gln Asp Pro Asp Pro Ala Gly Met Ala Thr Tyr Ser

385 390 395 400

Trp Ser Arg Glu Ser Gly Ala Met Gly Gln Glu Lys Cys Tyr Tyr Ile

405 410 415

Thr Ile Phe Ala Ser Ala His Pro Glu Lys Leu Thr Leu Trp Ser Thr

420 425 430

Val Leu Ser Thr Tyr His Phe Gly Gly Asn Ala Ser Ala Ala Gly Thr

435 440 445

Pro His His Val Ser Val Lys Asn His Ser Leu Asp Ser Val Ser Val

450 455 460

Asp Trp Ala Pro Ser Leu Leu Ser Thr Cys Pro Gly Val Leu Lys Glu
465 470 475 480
Tyr Val Val Arg Cys Arg Asp Glu Asp Ser Lys Gln Val Ser Glu His

485 490 495
Pro Val Gln Pro Thr Glu Thr Gln Val Thr Leu Ser Gly Leu Arg Ala
500 505 510
Gly Val Ala Tyr Thr Val Gln Val Arg Ala Asp Thr Ala Trp Leu Arg
515 520 525
Gly Val Trp Ser Gln Pro Gln Arg Phe Ser Ile Glu Val Gln Val Ser
530 535 540
Asp Trp Leu Ile Phe Phe Ala Ser Leu Gly Ser Phe Leu Ser Ile Leu

545 550 555 560
Leu Val Gly Val Leu Gly Tyr Leu Gly Leu Asn Arg Ala Ala Arg His
565 570 575
Leu Cys Pro Pro Leu Pro Thr Pro Cys Ala Ser Ser Ala Ile Glu Phe
580 585 590
Pro Gly Gly Lys Glu Thr Trp Gln Trp Ile Asn Pro Val Asp Phe Gln
595 600 605
Glu Glu Ala Ser Leu Gln Glu Ala Leu Val Val Glu Met Ser Trp Asp

610 615 620
Lys Gly Glu Arg Thr Glu Pro Leu Glu Lys Thr Glu Leu Pro Glu Gly
625 630 635 640
Ala Pro Glu Leu Ala Leu Asp Thr Glu Leu Ser Leu Glu Asp Gly Asp
645 650 655
Arg Cys Lys Ala Lys Met
660

<210> 78
<211> 328
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 78

Met Cys His Gln Gln Leu Val Ile Ser Trp Phe Ser Leu Val Phe Leu

1 5 10 15

Ala Ser Pro Leu Val Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val

20 25 30

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu

35 40 45

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln

50 55 60

Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys

65 70 75 80

Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val

85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp

100 105 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe

115 120 125

Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp

130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg

145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser

165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu

180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile

195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr

210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

225 230 235 240

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp

245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr

260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg

275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala

290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser

305 310 315 320

Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser

325

<210> 79

<211> 335

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 79

Met Cys Pro Gln Lys Leu Thr Ile Ser Trp Phe Ala Ile Val Leu Leu

1 5 10 15

Val Ser Pro Leu Met Ala Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val

20 25 30

Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu

35 40 45

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln

50 55 60

Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys

65 70 75 80

Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr

85 90 95

Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp

100 105 110

Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys

115 120 125

Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln

130 135 140

Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro

145 150 155 160

Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys

165 170 175

Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln

180 185 190

Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu

195 200 205

Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser

210 215 220

Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln

225 230 235 240

Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro

245 250 255

Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val

260 265 270

Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys

275 280 285

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

290 295 300

Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn

305 310 315 320

Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser

325 330 335

<210> 80

<211> 399

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro
115 120 125

Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr
130 135 140

Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp
145 150 155 160

Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser
165 170 175

Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn
180 185 190

Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr
195 200 205

Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile
210 215 220

Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn
225 230 235 240
Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg
245 250 255
Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met
260 265 270
Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

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

340 345 350
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
355 360 365
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
370 375 380
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
385 390 395
<210> 81
<211> 547
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 81
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

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

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

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

180 185 190
Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr
195 200 205
Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile
210 215 220
Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn
225 230 235 240
Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg

245 250 255
Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met

260 265 270

Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser

275 280 285

Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser

290 295 300

Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys

305 310 315 320

Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val

325 330 335

Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser

340 345 350

His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala

355 360 365

Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg

370 375 380

Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu

385 390 395 400

Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly

405 410 415

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

420 425 430

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys

435 440 445

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg

450 455 460

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

485 490 495

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

500 505 510

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
515 520 525

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His
530 535 540

His His His
545

<210> 82

<211> 547

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 82

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro
115 120 125

Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr
130 135 140

Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp
145 150 155 160
Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser
165 170 175
Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn
180 185 190

Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr
195 200 205
Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile
210 215 220
Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn
225 230 235 240
Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg
245 250 255

Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
260 265 270
Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser
275 280 285
Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser
290 295 300
Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys
305 310 315 320

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

Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu

385 390 395 400

Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly

405 410 415

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

420 425 430

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys

435 440 445

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg

450 455 460

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

485 490 495

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

500 505 510

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu

515 520 525

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His

530 535 540

His His His

545

<210> 83

<211> 166

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 83

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

1 5 10 15

Gly Ser Leu Gly Cys Tyr Cys Gln Asp Pro Tyr Val Lys Glu Ala Glu

20 25 30

Asn Leu Lys Lys Tyr Phe Asn Ala Gly His Ser Asp Val Ala Asp Asn

35 40 45

Gly Thr Leu Phe Leu Gly Ile Leu Lys Asn Trp Lys Glu Glu Ser Asp
50 55 60
Arg Lys Ile Met Gln Ser Gln Ile Val Ser Phe Tyr Phe Lys Leu Phe
65 70 75 80
Lys Asn Phe Lys Asp Asp Gln Ser Ile Gln Lys Ser Val Glu Thr Ile

85 90 95
Lys Glu Asp Met Asn Val Lys Phe Phe Asn Ser Asn Lys Lys Lys Arg
100 105 110
Asp Asp Phe Glu Lys Leu Thr Asn Tyr Ser Val Thr Asp Leu Asn Val
115 120 125
Gln Arg Lys Ala Ile His Glu Leu Ile Gln Val Met Ala Glu Leu Ser
130 135 140
Pro Ala Ala Lys Thr Gly Lys Arg Lys Arg Ser Gln Met Leu Phe Arg

145 150 155 160
Gly Arg Arg Ala Ser Gln
165

<210> 84
<211> 155
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 84
Met Asn Ala Thr His Cys Ile Leu Ala Leu Gln Leu Phe Leu Met Ala
1 5 10 15
Val Ser Gly Cys Tyr Cys His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser
20 25 30
Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser

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

85 90 95

His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala

100 105 110

Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg

115 120 125

Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu

130 135 140

Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys

145 150 155

<210> 85

<211> 699

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223>

/note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 85

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 Gly

20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

100 105 110

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

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala

130 135 140

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu

145 150 155 160

Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu

165 170 175

Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp

180 185 190

Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe

195 200 205

Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile

210 215 220

Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys

225 230 235 240

Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val

245 250 255

Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu

260 265 270

Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly

275 280 285

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

290 295 300

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

305 310 315 320

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp

325 330 335

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

340 345 350

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe

355 360 365

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

370 375 380

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly

420 425 430

Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser

435 440 445

Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn

450 455 460

Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser

465 470 475 480

Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser

485 490 495

Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser

500 505 510

Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu

515 520 525

Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg

530 535 540

Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg

545 550 555 560

Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro

565 570 575

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

580 585 590

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

595 600 605

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
610 615 620
Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu

625 630 635 640
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
645 650 655
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
660 665 670
Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
675 680 685
Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
690 695

<210> 86
<211> 436
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 86
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

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

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

Leu Thr Gln Glu Asp Ala Leu Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe His Arg
245 250 255
Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys His Ser Pro Cys Ala Trp Glu
260 265 270
Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu Ser Ser Ser Ala Asn Val
275 280 285
Leu Gly Arg Leu Arg Glu Glu Lys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
290 295 300

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
305 310 315 320
Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
325 330 335
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

340 345 350

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp

355 360 365

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

370 375 380

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

420 425 430

Glu Pro Glu Ala

435

<210> 87

<211> 428

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro

115 120 125

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

130 135 140

Leu Thr Leu Leu Val Gln Met Arg Arg Leu Ser Pro Leu Ser Cys Leu

145 150 155 160

Lys Asp Arg Lys Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Lys Val Asp Ala Gln

165 170 175

Gln Ile Lys Lys Ala Gln Ala Ile Pro Val Leu Ser Glu Leu Thr Gln

180 185 190

Gln Ile Leu Asn Ile Phe Thr Ser Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asn

195 200 205

Thr Thr Leu Leu Asp Ser Phe Cys Asn Asp Leu His Gln Gln Leu Asn

210 215 220

Asp Leu Gln Gly Cys Leu Met Gln Gln Val Gly Val Gln Glu Phe Pro

225 230 235 240

Leu Thr Gln Glu Asp Ala Leu Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe His Arg

245 250 255

Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys His Ser Pro Cys Ala Trp Glu

260 265 270

Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu Ser Ser Ser Ala Asn Val

275 280 285

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu

290 295 300

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

305 310 315 320

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly

325 330 335

Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
340 345 350
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys

355 360 365
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
370 375 380
Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
385 390 395 400
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
405 410 415
Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala

420 425

<210> 88
<211> 489
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
IFNgR1 sequence"
<400> 88
Met Ala Leu Leu Phe Leu Leu Pro Leu Val Met Gln Gly Val Ser Arg
1 5 10 15
Ala Glu Met Gly Thr Ala Asp Leu Gly Pro Ser Ser Val Pro Thr Pro
20 25 30
Thr Asn Val Thr Ile Glu Ser Tyr Asn Met Asn Pro Ile Val Tyr Trp

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

Ser Leu Trp Val Arg Val Lys Ala Arg Val Gly Gln Lys Glu Ser Ala

100 105 110

Tyr Ala Lys Ser Glu Glu Phe Ala Val Cys Arg Asp Gly Lys Ile Gly

115 120 125

Pro Pro Lys Leu Asp Ile Arg Lys Glu Glu Lys Gln Ile Met Ile Asp

130 135 140

Ile Phe His Pro Ser Val Phe Val Asn Gly Asp Glu Gln Glu Val Asp

145 150 155 160

Tyr Asp Pro Glu Thr Thr Cys Tyr Ile Arg Val Tyr Asn Val Tyr Val

165 170 175

Arg Met Asn Gly Ser Glu Ile Gln Tyr Lys Ile Leu Thr Gln Lys Glu

180 185 190

Asp Asp Cys Asp Glu Ile Gln Cys Gln Leu Ala Ile Pro Val Ser Ser

195 200 205

Leu Asn Ser Gln Tyr Cys Val Ser Ala Glu Gly Val Leu His Val Trp

210 215 220

Gly Val Thr Thr Glu Lys Ser Lys Glu Val Cys Ile Thr Ile Phe Asn

225 230 235 240

Ser Ser Ile Lys Gly Ser Leu Trp Ile Pro Val Val Ala Ala Leu Leu

245 250 255

Leu Phe Leu Val Leu Ser Leu Val Phe Ile Cys Phe Tyr Ile Lys Lys

260 265 270

Ile Asn Pro Leu Lys Glu Lys Ser Ile Ile Leu Pro Lys Ser Leu Ile

275 280 285

Ser Val Val Arg Ser Ala Thr Leu Glu Thr Lys Pro Glu Ser Lys Tyr

290 295 300

Val Ser Leu Ile Thr Ser Tyr Gln Pro Phe Ser Leu Glu Lys Glu Val

305 310 315 320

Val Cys Glu Glu Pro Leu Ser Pro Ala Thr Val Pro Gly Met His Thr

325 330 335

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

340 345 350

Thr Glu Val Val Thr Thr Glu Glu Asn Ile Pro Asp Val Val Pro Gly

355 360 365

Ser His Leu Thr Pro Ile Glu Arg Glu Ser Ser Ser Pro Leu Ser Ser

370 375 380

Asn Gln Ser Glu Pro Gly Ser Ile Ala Leu Asn Ser Tyr His Ser Arg

385 390 395 400

Asn Cys Ser Glu Ser Asp His Ser Arg Asn Gly Phe Asp Thr Asp Ser

405 410 415

Ser Cys Leu Glu Ser His Ser Ser Leu Ser Asp Ser Glu Phe Pro Pro

420 425 430

Asn Asn Lys Gly Glu Ile Lys Thr Glu Gly Gln Glu Leu Ile Thr Val

435 440 445

Ile Lys Ala Pro Thr Ser Phe Gly Tyr Asp Lys Pro His Val Leu Val

450 455 460

Asp Leu Leu Val Asp Asp Ser Gly Lys Glu Ser Leu Ile Gly Tyr Arg

465 470 475 480

Pro Thr Glu Asp Ser Lys Glu Phe Ser

485

<210> 89

<211> 337

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

IFNgR2 sequence"

<400> 89

Met Arg Pro Thr Leu Leu Trp Ser Leu Leu Leu Leu Leu Gly Val Phe

1 5 10 15

Ala Ala Ala Ala Ala Ala Pro Pro Asp Pro Leu Ser Gln Leu Pro Ala

20 25 30

Pro Gln His Pro Lys Ile Arg Leu Tyr Asn Ala Glu Gln Val Leu Ser

35 40 45

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

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

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

Ala Ser Thr Glu Leu Gln Gln Val Ile Leu Ile Ser Val Gly Thr Phe
245 250 255
Ser Leu Leu Ser Val Leu Ala Gly Ala Cys Phe Phe Leu Val Leu Lys
260 265 270
Tyr Arg Gly Leu Ile Lys Tyr Trp Phe His Thr Pro Pro Ser Ile Pro
275 280 285

Leu Gln Ile Glu Glu Tyr Leu Lys Asp Pro Thr Gln Pro Ile Leu Glu
290 295 300

Ala Leu Asp Lys Asp Ser Ser Pro Lys Asp Asp Val Trp Asp Ser Val
305 310 315 320
Ser Ile Ile Ser Phe Pro Glu Lys Glu Gln Glu Asp Val Leu Gln Thr
325 330 335
Leu

<210> 90
<211> 528
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 90
Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly

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

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

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

130 135 140

Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys

145 150 155 160

Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

165 170 175

Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser

180 185 190

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu

195 200 205

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

210 215 220

Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val

225 230 235 240

Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu

245 250 255

Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn

260 265 270

Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu

275 280 285

Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln

290 295 300

Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp

305 310 315 320

Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile

325 330 335

Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser

340 345 350

Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe

355 360 365

Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu

370 375 380

Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

420 425 430

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

435 440 445

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp

450 455 460

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

465 470 475 480

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

485 490 495

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

500 505 510

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

515 520 525

<210> 91

<211> 658

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 91

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

100 105 110

Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro

115 120 125

Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr

130 135 140

Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp

145 150 155 160

Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser

165 170 175

Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn

180 185 190

Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr

195 200 205

Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile

210 215 220

Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn

225 230 235 240

Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg

245 250 255

Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met

260 265 270

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

275 280 285

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

290 295 300

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

305 310 315 320

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr

325 330 335

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

340 345 350

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

355 360 365

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

370 375 380

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

420 425 430

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

435 440 445

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

450 455 460

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

465 470 475 480

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
530 535 540
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

545 550 555 560
Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg
565 570 575
Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly
580 585 590
Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
595 600 605
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys

610 615 620
Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp
625 630 635 640
Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His
645 650 655
His His

<210> 92
<211> 1337
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"

<400> 92
Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15
Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln
20 25 30
Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys
50 55 60

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

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

Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro
210 215 220
Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240
Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser
260 265 270
Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His
275 280 285
Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala

290 295 300

Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys

340 345 350

Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala

355 360 365

Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro

370 375 380

Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu

385 390 395 400

Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro

405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg

420 425 430

Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys

435 440 445

Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr

485 490 495

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp

500 505 510

Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

515 520 525

Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu

530 535 540

Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys
545 550 555 560
Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val
565 570 575

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

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

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

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp
770 775 780
Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys

785 790 795 800

Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu

805 810 815

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly

820 825 830

Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys

835 840 845

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg

850 855 860

Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr

865 870 875 880

Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe

885 890 895

Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu

900 905 910

Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys

915 920 925

Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg

930 935 940

Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala

945 950 955 960

Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala

965 970 975

Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys

980 985 990

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala

995 1000 1005

Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln

1010 1015 1020

Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser

1025 1030 1035

Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala
1040 1045 1050
Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu
1055 1060 1065
Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg
1070 1075 1080

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys
1085 1090 1095
Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro
1100 1105 1110
Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val
1115 1120 1125
Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu
1130 1135 1140

Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr
1145 1150 1155
Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala
1160 1165 1170
Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro
1175 1180 1185
Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile
1190 1195 1200

Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu
1205 1210 1215
His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro
1220 1225 1230
Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu
1235 1240 1245
Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu
1250 1255 1260

Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu

1265 1270 1275

Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr

1280 1285 1290

Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala

1295 1300 1305

Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val

1310 1315 1320

Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala His His His His His His

1325 1330 1335

<210> 93

<211> 1485

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu

65 70 75 80

Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu

100 105 110

Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys

115 120 125

Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln

145 150 155 160

Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser

165 170 175

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

180 185 190

Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu

195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro

210 215 220

Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys

225 230 235 240

Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

245 250 255

Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser

260 265 270

Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His

275 280 285

Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala

290 295 300

Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala

305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg

325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys

340 345 350

Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala

355 360 365

Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380
Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu
385 390 395 400
Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg
420 425 430
Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys
435 440 445
Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His
450 455 460
Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser
465 470 475 480

Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr
485 490 495
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp
500 505 510
Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala
515 520 525
Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu
530 535 540

Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys
545 550 555 560
Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val
565 570 575
Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
580 585 590
Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu
595 600 605

Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys

610 615 620

Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met

625 630 635 640

Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu

645 650 655

Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu

660 665 670

Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp

675 680 685

Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln

690 695 700

Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro

705 710 715 720

Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Gly Gly Gly Gly

725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Gly Thr Val Ile

740 745 750

Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp

755 760 765

Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys

770 775 780

Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu

785 790 795 800

Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile

805 810 815

Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys

820 825 830

Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn

835 840 845

Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His

850 855 860

Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys
865 870 875 880
Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu
885 890 895
Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln
900 905 910
His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys
915 920 925

Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe
930 935 940
Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser
945 950 955 960
Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg
965 970 975
Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu
980 985 990

Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro
995 1000 1005
Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys
1010 1015 1020
Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala
1025 1030 1035
Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala
1040 1045 1050

Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp
1055 1060 1065
Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys
1070 1075 1080
Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met
1085 1090 1095
Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg

1100 1105 1110

Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys
1115 1120 1125
Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly
1130 1135 1140
Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr
1145 1150 1155
Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys
1160 1165 1170

Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val
1175 1180 1185
Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp
1190 1195 1200
Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys
1205 1210 1215
Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His
1220 1225 1230

Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr
1235 1240 1245
Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala
1250 1255 1260
Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu
1265 1270 1275
Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu
1280 1285 1290

Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln
1295 1300 1305
Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg
1310 1315 1320
Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp
1325 1330 1335

Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn
1340 1345 1350

Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val
1355 1360 1365
Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe
1370 1375 1380
Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys
1385 1390 1395
Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu
1400 1405 1410

Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val
1415 1420 1425
Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met
1430 1435 1440
Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp
1445 1450 1455
Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg
1460 1465 1470

Cys Lys Asp Ala Leu Ala His His His His His His
1475 1480 1485
<210> 94
<211> 698
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 94
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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

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

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110
Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
115 120 125
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
165 170 175
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
195 200 205
Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
210 215 220

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

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser
275 280 285

Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu
290 295 300
Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly
305 310 315 320
Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu
325 330 335
Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val
340 345 350

Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys
355 360 365
Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln
370 375 380
Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu
385 390 395 400
Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Gly Thr
420 425 430
Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly
435 440 445
Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp
450 455 460
Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe
465 470 475 480

Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn
485 490 495
Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn
500 505 510
Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val

515 520 525

Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val

530 535 540

Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser

545 550 555 560

Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly

565 570 575

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

580 585 590

Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys

595 600 605

Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

610 615 620

Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser

625 630 635 640

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu

645 650 655

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

660 665 670

Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val

675 680 685

Thr Val Ser Ser His His His His His His

690 695

<210> 95

<211> 699

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 95

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

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
130 135 140

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu
145 150 155 160
Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu
165 170 175
Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp
180 185 190
Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe
195 200 205

Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile
210 215 220
Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys
225 230 235 240
Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val
245 250 255

Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu
260 265 270

Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly
275 280 285

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu
290 295 300

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
305 310 315 320

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
325 330 335

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
340 345 350

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
355 360 365

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
370 375 380

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
385 390 395 400

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser
405 410 415

Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly
420 425 430

Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser
435 440 445

Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn
450 455 460

Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser
465 470 475 480

Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser
485 490 495

Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser

500 505 510

Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu

515 520 525

Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg

530 535 540

Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg

545 550 555 560

Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro

565 570 575

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

580 585 590

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

595 600 605

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

610 615 620

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu

625 630 635 640

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr

645 650 655

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

660 665 670

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu

675 680 685

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

690 695

<210> 96

<211> 554

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 96

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

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

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

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
195 200 205
Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
210 215 220
Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser

275 280 285

Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu

290 295 300

Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly

305 310 315 320

Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu

325 330 335

Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val

340 345 350

Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys

355 360 365

Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln

370 375 380

Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu

385 390 395 400

Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly

405 410 415

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

420 425 430

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg

435 440 445

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
485 490 495
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
500 505 510

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
515 520 525
Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
530 535 540
His His His His His His Glu Pro Glu Ala
545 550

<210> 97
<211> 554
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 97
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 Gly
20 25 30
Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45
Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

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

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125

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

Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe
195 200 205
Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile
210 215 220
Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys
225 230 235 240
Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val
245 250 255

Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu
260 265 270
Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly
275 280 285
Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu
290 295 300
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
305 310 315 320

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
325 330 335
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
340 345 350
Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe

355 360 365

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
370 375 380

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

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

Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn
515 520 525
Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
530 535 540
His His His His His His Glu Pro Glu Ala
545 550

<210> 98
<211> 702
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 98

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

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

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

Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe
195 200 205
Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile
210 215 220
Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys

225 230 235 240

Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val

245 250 255

Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu

260 265 270

Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly

275 280 285

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val

290 295 300

Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile

305 310 315 320

Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln

325 330 335

Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr

340 345 350

Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn

355 360 365

Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser

370 375 380

Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn

385 390 395 400

Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val

405 410 415

His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg

420 425 430

Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser

435 440 445

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

450 455 460

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

465 470 475 480

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
485 490 495
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
500 505 510

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

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

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

<210> 99
<211> 702
<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 99

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly
50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

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

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
165 170 175

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
195 200 205

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

210 215 220

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
225 230 235 240

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
245 250 255

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
260 265 270

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser
275 280 285

Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu
290 295 300

Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly
305 310 315 320

Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu
325 330 335

Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val
340 345 350

Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln
370 375 380

Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu
385 390 395 400

Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly
405 410 415

Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr
420 425 430

Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly
435 440 445

Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp
450 455 460

Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe
465 470 475 480
Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn
485 490 495

Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn
500 505 510
Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val
515 520 525
Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val
530 535 540
Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser
545 550 555 560

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

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

Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala
690 695 700
<210> 100

<211> 702

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 100

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 Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
130 135 140

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu
145 150 155 160

Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu
165 170 175

Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp
180 185 190

Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe

195 200 205

Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile

210 215 220

Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys

225 230 235 240

Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val

245 250 255

Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu

260 265 270

Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly

275 280 285

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val

290 295 300

Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile

305 310 315 320

Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln

325 330 335

Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr

340 345 350

Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn

355 360 365

Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser

370 375 380

Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn

385 390 395 400

Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val

405 410 415

His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg

420 425 430

Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser

435 440 445

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
485 490 495
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
500 505 510
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
515 520 525
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
530 535 540

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
545 550 555 560
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
565 570 575
Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala
580 585 590
Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser
595 600 605

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

Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val
675 680 685
Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala

690 695 700

<210> 101

<211> 832

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 101

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 Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
130 135 140

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu
145 150 155 160

Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu
165 170 175

Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp

180 185 190

Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe

195 200 205

Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile

210 215 220

Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys

225 230 235 240

Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val

245 250 255

Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu

260 265 270

Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly

275 280 285

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val

290 295 300

Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile

305 310 315 320

Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln

325 330 335

Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr

340 345 350

Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn

355 360 365

Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser

370 375 380

Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn

385 390 395 400

Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val

405 410 415

His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg

420 425 430

Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
435 440 445
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
450 455 460

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
465 470 475 480
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
485 490 495
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
500 505 510
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
515 520 525

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

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr
660 665 670
Tyr Cys Ala Arg Gly Val Gly Ala Phe Arg Pro Tyr Arg Lys His Glu

675 680 685

Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Arg Gly Gly Gly Gly Ser

690 695 700

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser Glu Leu Thr Gln

705 710 715 720

Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val Arg Ile Thr Cys

725 730 735

Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys

740 745 750

Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys Asn Asn Arg Pro

755 760 765

Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser Gly Asn Thr Ala

770 775 780

Ser Leu Thr Thr Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr

785 790 795 800

Cys Asn Ser Ser Pro Phe Glu His Asn Leu Val Val Phe Gly Gly Gly

805 810 815

Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His Glu Pro Glu Ala

820 825 830

<210> 102

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 102

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 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 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser 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 Tyr Cys Ala Arg Gly Val Gly Ala Phe Arg Pro Tyr

115 120 125

Arg Lys His Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Arg Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val

165 170 175

Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp

180 185 190

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

195 200 205

Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser

210 215 220

Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Thr Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu

225 230 235 240

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Pro Phe Glu His Asn Leu Val Val

245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His

260 265 270

Glu Pro Glu Ala

275

<210> 103

<211> 573

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 103

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 Gly
20 25 30
Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45
Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
65 70 75 80
Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
130 135 140
Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu
145 150 155 160
Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu
165 170 175
Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp
180 185 190

Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe
195 200 205
Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile

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

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

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

405 410 415
Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly
420 425 430
Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser

435 440 445

Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn

450 455 460

Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser

465 470 475 480

Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser

485 490 495

Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser

500 505 510

Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu

515 520 525

Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg

530 535 540

Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg

545 550 555 560

Ser Arg Cys His His His His His His Glu Pro Glu Ala

565 570

<210> 104

<211> 573

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

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 His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser

20 25 30

Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser

35 40 45

Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys

50 55 60

Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val

65 70 75 80

Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser

85 90 95

His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala

100 105 110

Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg

115 120 125

Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu

130 135 140

Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys

180 185 190

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg

195 200 205

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser

210 215 220

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

225 230 235 240

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

245 250 255

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu

260 265 270

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

275 280 285

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val

290 295 300

Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile
305 310 315 320
Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln

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

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

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

515 520 525
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
530 535 540
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

545 550 555 560

Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala

565 570

<210> 105

<211> 1511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

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

polypeptide"

<400> 105

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 His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser

20 25 30

Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser

35 40 45

Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys

50 55 60

Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val

65 70 75 80

Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser

85 90 95

His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala

100 105 110

Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg

115 120 125

Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu

130 135 140

Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu

165 170 175

Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu

180 185 190

Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu

195 200 205

His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val

210 215 220

Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe

225 230 235 240

Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu

245 250 255

Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe

260 265 270

Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro

275 280 285

Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe

290 295 300

Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr

305 310 315 320

Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr

325 330 335

Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu

340 345 350

Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met

355 360 365

Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp

370 375 380

Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu

385 390 395 400

Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys

405 410 415

His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys
420 425 430
Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys

435 440 445
Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu
450 455 460
His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val
465 470 475 480
Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe
485 490 495
Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser

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

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

625 630 635 640
Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro
645 650 655
Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe

660 665 670

Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu

675 680 685

Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys

690 695 700

His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp

705 710 715 720

Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr

725 730 735

Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala

740 745 750

Leu Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly

755 760 765

Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe

770 775 780

Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile

785 790 795 800

Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln

805 810 815

Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln

820 825 830

Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr

835 840 845

Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala

850 855 860

Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu

865 870 875 880

Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys

885 890 895

Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys

900 905 910

Gly Leu Pro Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr

915 920 925

Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe

930 935 940

Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val

945 950 955 960

Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala

965 970 975

Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys

980 985 990

Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys

995 1000 1005

Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys

1010 1015 1020

Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu

1025 1030 1035

Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly

1040 1045 1050

His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala

1055 1060 1065

Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr

1070 1075 1080

Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys

1085 1090 1095

Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln

1100 1105 1110

Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe

1115 1120 1125

Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala

1130 1135 1140

Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val

1145 1150 1155

Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

1160 1165 1170

Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile

1175 1180 1185

Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys

1190 1195 1200

Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp

1205 1210 1215

Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys

1220 1225 1230

Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu

1235 1240 1245

Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu

1250 1255 1260

Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys

1265 1270 1275

Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu

1280 1285 1290

Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn

1295 1300 1305

Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala

1310 1315 1320

Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro

1325 1330 1335

Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys

1340 1345 1350

Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp

1355 1360 1365

Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys

1370 1375 1380

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

1385 1390 1395

Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr

1400 1405 1410

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser

1415 1420 1425

Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln

1430 1435 1440

Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala

1445 1450 1455

Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp

1460 1465 1470

Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu

1475 1480 1485

Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala His His

1490 1495 1500

His His His His Glu Pro Glu Ala

1505 1510

<210> 106

<211> 1511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

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 Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg

20 25 30

Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala

35 40 45

Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu
50 55 60
Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser
65 70 75 80
Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu

85 90 95
Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys
100 105 110
Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys
115 120 125
Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala
130 135 140
Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr

145 150 155 160
Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu
165 170 175
Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala
180 185 190
Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys
195 200 205
Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser

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

275 280 285
Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro

290 295 300

Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met

305 310 315 320

Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu

325 330 335

Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe

340 345 350

Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu

355 360 365

Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala

370 375 380

Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln

385 390 395 400

Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu

405 410 415

Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala

435 440 445

Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu

450 455 460

Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

465 470 475 480

Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr

485 490 495

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

500 505 510

Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr

515 520 525

Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln

530 535 540

Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys
545 550 555 560
Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe
565 570 575
Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr
580 585 590
Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Ser Gly

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

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

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

785 790 795 800

Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr

805 810 815

Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp

820 825 830

Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn

835 840 845

Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu

850 855 860

Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser

865 870 875 880

Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe

885 890 895

Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala

900 905 910

Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu

915 920 925

Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu

930 935 940

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

945 950 955 960

Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly

965 970 975

Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe

980 985 990

Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr

995 1000 1005

Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala

1010 1015 1020

Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala

1025 1030 1035

Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu

1040 1045 1050

Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro

1055 1060 1065

Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu

1070 1075 1080

Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr

1085 1090 1095

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser

1100 1105 1110

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys

1115 1120 1125

Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu

1130 1135 1140

Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys

1145 1150 1155

Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln

1160 1165 1170

Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser

1175 1180 1185

Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly

1190 1195 1200

Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val

1205 1210 1215

Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp

1250 1255 1260

Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe

1265 1270 1275

His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys

1280 1285 1290

Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala

1295 1300 1305

Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe

1310 1315 1320

Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser

1325 1330 1335

Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala

1340 1345 1350

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser

1355 1360 1365

His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe

1370 1375 1380

Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp

1385 1390 1395

Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln

1400 1405 1410

Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys

1415 1420 1425

Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His

1430 1435 1440

Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala

1445 1450 1455

Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln

1460 1465 1470

Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu

1475 1480 1485

Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys His His

1490 1495 1500

His His His His Glu Pro Glu Ala

1505 1510

<210> 107

<211> 2110

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 107

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 Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg
20 25 30
Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala
35 40 45
Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu
50 55 60

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

Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala
130 135 140
Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr
145 150 155 160
Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu
165 170 175

Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala
180 185 190

Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys
195 200 205
Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser
210 215 220
Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg
225 230 235 240
Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu
245 250 255

Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu
260 265 270
Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu
275 280 285
Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro
290 295 300
Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met
305 310 315 320

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

Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln
385 390 395 400
Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu
405 410 415
Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala

435 440 445

Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu

450 455 460

Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

465 470 475 480

Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr

485 490 495

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

500 505 510

Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr

515 520 525

Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln

530 535 540

Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys

545 550 555 560

Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe

565 570 575

Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr

580 585 590

Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Ser Gly

595 600 605

Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr

610 615 620

Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly

625 630 635 640

Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp

645 650 655

Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe

660 665 670

Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn
675 680 685

Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn
690 695 700

Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val
705 710 715 720

Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val
725 730 735

Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser
740 745 750

Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly
755 760 765

Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly
770 775 780

Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu
785 790 795 800

Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr
805 810 815

Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp
820 825 830

Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn
835 840 845

Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu
850 855 860

Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser
865 870 875 880

Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe
885 890 895

Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala
900 905 910

Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu

915 920 925

Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu

930 935 940

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

945 950 955 960

Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly

965 970 975

Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe

980 985 990

Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr

995 1000 1005

Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala

1010 1015 1020

Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala

1025 1030 1035

Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu

1040 1045 1050

Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro

1055 1060 1065

Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu

1070 1075 1080

Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr

1085 1090 1095

Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser

1100 1105 1110

Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys

1115 1120 1125

Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu

1130 1135 1140

Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys

1145 1150 1155

Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln
1160 1165 1170
Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser
1175 1180 1185
Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly
1190 1195 1200

Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val
1205 1210 1215
Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His
1220 1225 1230
Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly
1235 1240 1245
Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp
1250 1255 1260

Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe
1265 1270 1275
His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys
1280 1285 1290
Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala
1295 1300 1305
Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe
1310 1315 1320

Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser
1325 1330 1335
Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala
1340 1345 1350
Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
1355 1360 1365
His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe
1370 1375 1380

Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp

1385 1390 1395

Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln

1400 1405 1410

Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys

1415 1420 1425

Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His

1430 1435 1440

Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala

1445 1450 1455

Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln

1460 1465 1470

Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu

1475 1480 1485

Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly

1490 1495 1500

Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Ala

1505 1510 1515

His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln

1520 1525 1530

His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln

1535 1540 1545

Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr

1550 1555 1560

Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys

1565 1570 1575

Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile

1580 1585 1590

Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr

1595 1600 1605

Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp

1610 1615 1620

Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala
1625 1630 1635
Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His
1640 1645 1650
Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro
1655 1660 1665
Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln
1670 1675 1680

Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu
1685 1690 1695
Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg
1700 1705 1710
Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys
1715 1720 1725
Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp
1730 1735 1740

Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn
1745 1750 1755
Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg
1760 1765 1770
Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser
1775 1780 1785
Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala
1790 1795 1800

His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu
1805 1810 1815
Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys
1820 1825 1830
Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr
1835 1840 1845
Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu

1850 1855 1860

Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala
1865 1870 1875
Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe
1880 1885 1890
Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys
1895 1900 1905
Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile
1910 1915 1920

Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr
1925 1930 1935
Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys
1940 1945 1950
Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr
1955 1960 1965
Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr
1970 1975 1980

Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val
1985 1990 1995
Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr
2000 2005 2010
Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp
2015 2020 2025
Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr
2030 2035 2040

Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu
2045 2050 2055
Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr
2060 2065 2070
Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly
2075 2080 2085

Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala His His His
2090 2095 2100

His His His Glu Pro Glu Ala
2105 2110

<210> 108

<211> 2120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

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 Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg
20 25 30

Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala
35 40 45

Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu
50 55 60

Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser
65 70 75 80

Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu
85 90 95

Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys
100 105 110

Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys
115 120 125

Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala
130 135 140

Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr
145 150 155 160

Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu

165 170 175

Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala

180 185 190

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

195 200 205

Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser

210 215 220

Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg

225 230 235 240

Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu

245 250 255

Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu

260 265 270

Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu

275 280 285

Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro

290 295 300

Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met

305 310 315 320

Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu

325 330 335

Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe

340 345 350

Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu

355 360 365

Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala

370 375 380

Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln

385 390 395 400

Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu

405 410 415

Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala

435 440 445

Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu

450 455 460

Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

465 470 475 480

Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr

485 490 495

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

500 505 510

Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr

515 520 525

Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln

530 535 540

Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys

545 550 555 560

Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe

565 570 575

Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr

580 585 590

Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Ser Gly

595 600 605

Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr

610 615 620

Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly

625 630 635 640

Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp

645 650 655

Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe
660 665 670
Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn

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

740 745 750
Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly
755 760 765
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg
770 775 780
Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala
785 790 795 800
Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu

805 810 815
Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser
820 825 830
Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu
835 840 845
Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys
850 855 860
Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys

865 870 875 880
Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala
885 890 895
Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr

900 905 910

Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu

915 920 925

Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala

930 935 940

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

945 950 955 960

Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser

965 970 975

Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg

980 985 990

Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu

995 1000 1005

Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp

1010 1015 1020

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met

1025 1030 1035

Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys

1040 1045 1050

Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu

1055 1060 1065

His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe

1070 1075 1080

Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp

1085 1090 1095

Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro

1100 1105 1110

Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu

1115 1120 1125

Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys

1130 1135 1140

Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro

1145 1150 1155

Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly

1160 1165 1170

Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys

1175 1180 1185

Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn

1190 1195 1200

Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln

1205 1210 1215

Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

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

1250 1255 1260

Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala

1265 1270 1275

Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys

1280 1285 1290

Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys

1295 1300 1305

His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp

1310 1315 1320

Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys

1325 1330 1335

Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys

1340 1345 1350

Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly

1355 1360 1365

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile

1370 1375 1380

Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile

1385 1390 1395

Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp

1400 1405 1410

Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser

1415 1420 1425

Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile

1430 1435 1440

Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe

1445 1450 1455

Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala

1460 1465 1470

Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn

1475 1480 1485

Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu

1490 1495 1500

Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala

1505 1510 1515

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile

1520 1525 1530

Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu

1535 1540 1545

Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp

1550 1555 1560

Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr

1565 1570 1575

Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His

1580 1585 1590

Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu

1595 1600 1605

Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu
1610 1615 1620
Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu
1625 1630 1635
Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe
1640 1645 1650
Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val

1655 1660 1665
Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr
1670 1675 1680
Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala
1685 1690 1695
Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu
1700 1705 1710
Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser

1715 1720 1725
Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala
1730 1735 1740
Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr
1745 1750 1755
Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His
1760 1765 1770
Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys

1775 1780 1785
Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr
1790 1795 1800
Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu
1805 1810 1815
Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala
1820 1825 1830
Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala

1835 1840 1845

Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg

1850 1855 1860

His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys

1865 1870 1875

Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro

1880 1885 1890

Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu

1895 1900 1905

Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys

1910 1915 1920

Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr

1925 1930 1935

Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala

1940 1945 1950

Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu

1955 1960 1965

Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu

1970 1975 1980

Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His

1985 1990 1995

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

2000 2005 2010

Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe

2015 2020 2025

Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro

2030 2035 2040

Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu

2045 2050 2055

Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val

2060 2065 2070

Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala

2075 2080 2085

Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr

2090 2095 2100

Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala His His His His His His Glu Pro

2105 2110 2115

Glu Ala

2120

<210> 109

<211> 2130

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 109

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 Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg

20 25 30

Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala

35 40 45

Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu

50 55 60

Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser

65 70 75 80

Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu

85 90 95

Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys

100 105 110

Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys

115 120 125

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

Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys
195 200 205
Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser
210 215 220
Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg
225 230 235 240
Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu
245 250 255

Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu
260 265 270
Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu
275 280 285
Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro
290 295 300
Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met
305 310 315 320

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

Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala
370 375 380

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

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

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

Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr
580 585 590
Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Ser Gly
595 600 605
Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr

610 615 620

Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly

625 630 635 640

Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp

645 650 655

Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe

660 665 670

Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn

675 680 685

Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn

690 695 700

Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val

705 710 715 720

Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val

725 730 735

Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser

740 745 750

Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly

755 760 765

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser

770 775 780

Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly

785 790 795 800

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp

805 810 815

Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys

820 825 830

Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu

835 840 845

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly

850 855 860

Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
865 870 875 880
Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg
885 890 895

Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr
900 905 910
Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
915 920 925
Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu
930 935 940
Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys
945 950 955 960

Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg
965 970 975
Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
980 985 990
Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala
995 1000 1005
Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu
1010 1015 1020

Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu
1025 1030 1035
Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys
1040 1045 1050
Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys
1055 1060 1065
Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala
1070 1075 1080

Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr
1085 1090 1095
Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr

1100 1105 1110

Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu

1115 1120 1125

Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala

1130 1135 1140

Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro

1145 1150 1155

Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu

1160 1165 1170

Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val

1175 1180 1185

Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val

1190 1195 1200

Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr

1205 1210 1215

Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser

1220 1225 1230

Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val

1235 1240 1245

Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg

1250 1255 1260

Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro

1265 1270 1275

Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys

1280 1285 1290

Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu

1295 1300 1305

Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu

1310 1315 1320

Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys

1325 1330 1335

Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn
1340 1345 1350
Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser
1355 1360 1365
Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys
1370 1375 1380

Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser
1385 1390 1395
Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys
1400 1405 1410
Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp
1415 1420 1425
Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu
1430 1435 1440

Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser
1445 1450 1455
Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys
1460 1465 1470
Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn
1475 1480 1485
Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val
1490 1495 1500

Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg
1505 1510 1515
Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu
1520 1525 1530
Pro Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn
1535 1540 1545
Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe
1550 1555 1560

Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu

1565 1570 1575

Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu

1580 1585 1590

Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp

1595 1600 1605

Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu

1610 1615 1620

Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe

1625 1630 1635

Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg

1640 1645 1650

Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr

1655 1660 1665

Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro

1670 1675 1680

Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn

1685 1690 1695

Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys

1700 1705 1710

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

1715 1720 1725

Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly

1730 1735 1740

Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr

1745 1750 1755

Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp

1760 1765 1770

Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu

1775 1780 1785

Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn

1790 1795 1800

Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro
1805 1810 1815
Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr
1820 1825 1830
Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp
1835 1840 1845
Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu
1850 1855 1860

Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
1865 1870 1875
Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu
1880 1885 1890
Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr
1895 1900 1905
Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu
1910 1915 1920

Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly
1925 1930 1935
Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln
1940 1945 1950
Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg
1955 1960 1965
Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro
1970 1975 1980

Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu
1985 1990 1995
Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys
2000 2005 2010
Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr
2015 2020 2025
Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe

2030 2035 2040

Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln
2045 2050 2055
Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro
2060 2065 2070
Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala
2075 2080 2085
Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys
2090 2095 2100

Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala
2105 2110 2115
Leu Ala His His His His His His Glu Pro Glu Ala
2120 2125 2130

<210> 110
<211> 703
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 110

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

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu
145 150 155 160
Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu
165 170 175
Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp
180 185 190
Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe
195 200 205

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

Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
290 295 300
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
305 310 315 320
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp

325 330 335

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

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
405 410 415
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser His Gly
420 425 430
Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser
435 440 445
Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn
450 455 460

Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser
465 470 475 480
Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser
485 490 495
Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser
500 505 510
Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu
515 520 525

Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg
530 535 540
Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg
545 550 555 560
Ser Arg Cys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
565 570 575

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
580 585 590

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

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
660 665 670
Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
675 680 685
Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala
690 695 700
<210> 111
<211> 832
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 111
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 Gly
20 25 30
Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45
Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

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

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

Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe
195 200 205
Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile
210 215 220
Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys
225 230 235 240
Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln Val
245 250 255

Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu Leu
260 265 270
Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly
275 280 285
Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu
290 295 300

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
305 310 315 320

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

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

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

Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu
515 520 525
Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg
530 535 540
Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg

545 550 555 560

Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro

565 570 575

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

580 585 590

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser

595 600 605

Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu

610 615 620

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu

625 630 635 640

Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr

645 650 655

Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

660 665 670

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu

675 680 685

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

690 695 700

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala

705 710 715 720

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

725 730 735

Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gln

740 745 750

Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn Tyr Ala

755 760 765

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn

770 775 780

Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val

785 790 795 800

Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
805 810 815
Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala
820 825 830

<210> 112
<211> 832
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 112
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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30
Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

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

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

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
165 170 175

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

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
245 250 255
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
260 265 270
Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His Gly Thr Val Ile Glu Ser
275 280 285
Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser Ser Gly Ile Asp Val Glu
290 295 300

Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg Asn Trp Gln Lys Asp Gly
305 310 315 320
Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile Ser Phe Tyr Leu Arg Leu
325 330 335
Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile Ser Asn Asn Ile Ser Val
340 345 350
Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe Ser Asn Ser Lys Ala Lys
355 360 365

Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe Glu Val Asn Asn Pro Gln
370 375 380
Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile Arg Val Val His Gln Leu
385 390 395 400
Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys Arg Ser Arg Cys Ser Gly

405 410 415

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

420 425 430

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg

435 440 445

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser

450 455 460

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

465 470 475 480

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg

485 490 495

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

500 505 510

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly

515 520 525

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

530 535 540

Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser His

545 550 555 560

Gly Thr Val Ile Glu Ser Leu Glu Ser Leu Asn Asn Tyr Phe Asn Ser

565 570 575

Ser Gly Ile Asp Val Glu Glu Lys Ser Leu Phe Leu Asp Ile Trp Arg

580 585 590

Asn Trp Gln Lys Asp Gly Asp Met Lys Ile Leu Gln Ser Gln Ile Ile

595 600 605

Ser Phe Tyr Leu Arg Leu Phe Glu Val Leu Lys Asp Asn Gln Ala Ile

610 615 620

Ser Asn Asn Ile Ser Val Ile Glu Ser His Leu Ile Thr Thr Phe Phe

625 630 635 640

Ser Asn Ser Lys Ala Lys Lys Asp Ala Phe Met Ser Ile Ala Lys Phe

645 650 655

Glu Val Asn Asn Pro Gln Val Gln Arg Gln Ala Phe Asn Glu Leu Ile
660 665 670

Arg Val Val His Gln Leu Leu Pro Glu Ser Ser Leu Arg Lys Arg Lys
675 680 685

Arg Ser Arg Cys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu
690 695 700

Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
705 710 715 720

Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
725 730 735

Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
740 745 750

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
755 760 765

Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
770 775 780

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
785 790 795 800

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
805 810 815

Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala
820 825 830

<210> 113

<211> 549

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

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 Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg
20 25 30

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

Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr
100 105 110
Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys
115 120 125
Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His
130 135 140
Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp
145 150 155 160

Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys
165 170 175
Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys
180 185 190
Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val
195 200 205
Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met
210 215 220

Lys Gly Leu Pro Gly Ser Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val
225 230 235 240
Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu
245 250 255
Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln

260 265 270

Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys

275 280 285

Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr

290 295 300

Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp

305 310 315 320

Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys

325 330 335

Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln

340 345 350

Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro

355 360 365

Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys

370 375 380

Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln

385 390 395 400

Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu

405 410 415

Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser

420 425 430

Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln

435 440 445

Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro

450 455 460

Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val

465 470 475 480

Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys

485 490 495

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

500 505 510

Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn
515 520 525
Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser His
530 535 540

His His His His His
545
<210> 114
<211> 579
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 114
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 Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg
20 25 30
Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val

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

100 105 110
Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys
115 120 125
Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His
130 135 140

Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp
145 150 155 160
Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys

165 170 175
Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys
180 185 190
Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val
195 200 205
Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
210 215 220
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys

225 230 235 240
Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
245 250 255
Gly Gly Gly Ser Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu
260 265 270
Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys
275 280 285
Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His

290 295 300
Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe
305 310 315 320
Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser
325 330 335
His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr
340 345 350
Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala

355 360 365
Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn
370 375 380
Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser

385 390 395 400

Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr

405 410 415

Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp

420 425 430

Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu

435 440 445

Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe

450 455 460

Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys

465 470 475 480

Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser

485 490 495

Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile

500 505 510

Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln

515 520 525

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

530 535 540

Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser

545 550 555 560

Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser His His His

565 570 575

His His His

<210> 115

<211> 809

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

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 Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
130 135 140

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val
145 150 155 160

Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val
165 170 175

Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser
180 185 190

Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr
195 200 205

Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly
210 215 220

Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly
225 230 235 240

Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu
245 250 255
Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu
260 265 270

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

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

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
465 470 475 480
Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg

485 490 495

Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys

500 505 510

Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile

515 520 525

Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu

530 535 540

His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr

545 550 555 560

Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu

565 570 575

Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe

580 585 590

Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile

595 600 605

Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu

610 615 620

Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala

625 630 635 640

Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe

645 650 655

Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser

660 665 670

Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser

675 680 685

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

690 695 700

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

705 710 715 720

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

725 730 735

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
740 745 750

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
755 760 765

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
770 775 780

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
785 790 795 800

Val Ser Ser His His His His His His
805

<210> 116

<211> 938

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 116

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser
65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
115 120 125
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
145 150 155 160
Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
165 170 175
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
195 200 205

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

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

Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly
340 345 350
Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn

355 360 365

Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe

370 375 380

Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp

385 390 395 400

Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser

405 410 415

Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser

420 425 430

Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val

435 440 445

Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro

450 455 460

Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr

465 470 475 480

Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys

485 490 495

Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp

500 505 510

Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys

515 520 525

Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu

530 535 540

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

545 550 555 560

Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg

565 570 575

Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val

580 585 590

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

595 600 605

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

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

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

Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser
785 790 795 800
Ser Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly
805 810 815
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
820 825 830
Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys
835 840 845

Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

850 855 860

Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser
865 870 875 880

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu
885 890 895

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
900 905 910

Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val
915 920 925

Thr Val Ser Ser His His His His His His
930 935

<210> 117

<211> 938

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 117

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser
65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

165 170 175

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp

195 200 205

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

210 215 220

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp

275 280 285

Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr

290 295 300

Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr

305 310 315 320

Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile

325 330 335

Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly

340 345 350

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

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

Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr
465 470 475 480
Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys
485 490 495
Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp
500 505 510
Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys
515 520 525

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

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

595 600 605

Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser

610 615 620

Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu

625 630 635 640

Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp

645 650 655

Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu

660 665 670

Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr

675 680 685

Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr

690 695 700

Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu

705 710 715 720

Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile

725 730 735

Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser

740 745 750

Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu

755 760 765

Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala

770 775 780

Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser

785 790 795 800

Ser Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly

805 810 815

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

820 825 830

Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys

835 840 845

Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
850 855 860

Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser
865 870 875 880

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu
885 890 895

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
900 905 910

Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val
915 920 925

Thr Val Ser Ser His His His His His His
930 935

<210> 118

<211> 938

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

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 Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
65 70 75 80

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
85 90 95

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
130 135 140

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val
145 150 155 160
Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val
165 170 175
Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser
180 185 190
Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr
195 200 205

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

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

Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser

340 345 350

Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

355 360 365

Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

370 375 380

Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe

385 390 395 400

Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu

405 410 415

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

420 425 430

Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr

435 440 445

Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg

450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg

485 490 495

Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys

500 505 510

Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile

515 520 525

Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu

530 535 540

His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr

545 550 555 560

Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu

565 570 575

Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe

580 585 590

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

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

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

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
785 790 795 800
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
805 810 815
Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
820 825 830
Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser

835 840 845

Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
850 855 860
Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser
865 870 875 880
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val
885 890 895
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
900 905 910

Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val
915 920 925
Thr Val Ser Ser His His His His His His
930 935

<210> 119
<211> 962
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 119
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 Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val
20 25 30
Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu
35 40 45
Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln
50 55 60
Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys
65 70 75 80

Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val
85 90 95
Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp
100 105 110
Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe
115 120 125
Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp
130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg
145 150 155 160
Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser
165 170 175
Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu
180 185 190
Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile
195 200 205

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

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg
275 280 285
Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala
290 295 300
Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser
305 310 315 320
Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

325 330 335

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

Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr
405 410 415
Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys
420 425 430
Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu
435 440 445
Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn
450 455 460

His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile
465 470 475 480
Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln
485 490 495
Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu
500 505 510
Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg
515 520 525

Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
530 535 540
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
545 550 555 560
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser
580 585 590

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

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

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

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
785 790 795 800
Tyr Tyr Cys Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr
805 810 815
Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

820 825 830

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

835 840 845

Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe

850 855 860

Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys

865 870 875 880

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu

885 890 895

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

900 905 910

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

915 920 925

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln

930 935 940

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro

945 950 955 960

Glu Ala

<210> 120

<211> 832

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 120

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 Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val

20 25 30

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu

35 40 45

Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln
50 55 60

Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys
65 70 75 80

Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val
85 90 95

Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp
100 105 110

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe
115 120 125

Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp
130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser
165 170 175

Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu
180 185 190

Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile
195 200 205

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr
210 215 220

Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn
225 230 235 240

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp
245 250 255

Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr
260 265 270

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg
275 280 285

Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala
290 295 300
Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser
305 310 315 320

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

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

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

Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg
515 520 525
Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly

530 535 540

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser

595 600 605

Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr

610 615 620

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

740 745 750

Glu Trp Val Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala

755 760 765

Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn

770 775 780

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
785 790 795 800
Tyr Tyr Cys Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr
805 810 815
Met Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala
820 825 830

<210> 121
<211> 1091
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 121
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 Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val
20 25 30
Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu
35 40 45

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

Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe
115 120 125
Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp
130 135 140

Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg
145 150 155 160
Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser
165 170 175

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

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp
245 250 255
Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr
260 265 270
Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg
275 280 285
Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala
290 295 300

Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser
305 310 315 320
Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
325 330 335
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala
340 345 350
Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met
355 360 365

Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu
370 375 380
Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys

385 390 395 400

Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr

405 410 415

Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys

420 425 430

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

435 440 445

Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn

450 455 460

His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile

465 470 475 480

Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln

485 490 495

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

500 505 510

Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg

515 520 525

Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly

530 535 540

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg Ser

595 600 605

Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly Thr

610 615 620

Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly Val

625 630 635 640

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu Ala
645 650 655
Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ser
660 665 670
Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr Lys
675 680 685

Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
690 695 700
Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln
705 710 715 720
Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
725 730 735
Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
740 745 750

Glu Trp Val Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala
755 760 765
Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
770 775 780
Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
785 790 795 800
Tyr Tyr Cys Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly Thr
805 810 815

Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
820 825 830
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
835 840 845
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
850 855 860
Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
865 870 875 880

Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu

885 890 895

Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

900 905 910

Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

915 920 925

Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln

930 935 940

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

945 950 955 960

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

965 970 975

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

980 985 990

Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro

995 1000 1005

Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser

1010 1015 1020

Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

1025 1030 1035

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys

1040 1045 1050

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg

1055 1060 1065

Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His

1070 1075 1080

His His His His Glu Pro Glu Ala

1085 1090

<210> 122

<211> 1091

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 122

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly
50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr
145 150 155 160

Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val
165 170 175

Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp
180 185 190

Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val
195 200 205

Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu
210 215 220

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

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

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro

465 470 475 480

Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp

485 490 495

Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala

500 505 510

Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu

515 520 525

Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala

530 535 540

Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln

545 550 555 560

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

565 570 575

Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln

580 585 590

Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala

595 600 605

Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg

610 615 620

Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys

625 630 635 640

Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn

645 650 655

Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala

660 665 670

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg
725 730 735
Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
740 745 750
Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly
755 760 765
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
770 775 780

Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
785 790 795 800
Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr
805 810 815
Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
820 825 830
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
835 840 845

Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
850 855 860
Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
865 870 875 880
Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr
885 890 895
Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys
900 905 910

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
915 920 925
Val Tyr Tyr Cys Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly
930 935 940
Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
945 950 955 960
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

965 970 975

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
980 985 990
Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
995 1000 1005
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
1010 1015 1020
Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
1025 1030 1035

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1040 1045 1050
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
1055 1060 1065
Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His
1070 1075 1080
His His His His Glu Pro Glu Ala
1085 1090

<210> 123
<211> 1091
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 123
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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30
Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

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

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

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

Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr
                245                 250                 255
Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp
            260                 265                 270
Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser
        275                 280                 285
Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu
```

290 295 300

Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val
305 310 315 320
Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro
325 330 335
Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr
340 345 350
Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys
355 360 365

Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser
370 375 380
Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu
385 390 395 400
Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp
405 410 415
Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn
420 425 430

Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp
435 440 445
Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
450 455 460
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro
465 470 475 480
Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp
485 490 495

Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala
500 505 510
Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu
515 520 525
Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala
530 535 540

Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln
545 550 555 560

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
690 695 700
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val
705 710 715 720
Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg
725 730 735
Ser Asn Ile Gly Ser Asn Thr Val Lys Trp Tyr Gln Gln Leu Pro Gly
740 745 750

Thr Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Asn Asp Gln Arg Pro Ser Gly
755 760 765
Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Lys Ser Gly Thr Ser Ala Ser Leu
770 775 780
Ala Ile Thr Gly Leu Gln Ala Glu Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln

785 790 795 800

Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr

805 810 815

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

820 825 830

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

835 840 845

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

850 855 860

Phe Ser Ser Tyr Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

865 870 875 880

Leu Glu Trp Val Ala Phe Ile Arg Tyr Asp Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr

885 890 895

Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys

900 905 910

Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala

915 920 925

Val Tyr Tyr Cys Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly

930 935 940

Thr Met Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

945 950 955 960

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

965 970 975

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

980 985 990

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

995 1000 1005

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp

1010 1015 1020

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

1025 1030 1035

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
1040 1045 1050
Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
1055 1060 1065

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His
1070 1075 1080
His His His His Glu Pro Glu Ala
1085 1090

<210> 124
<211> 674
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 124

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

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

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160
Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
180 185 190
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg
195 200 205

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

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

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser
340 345 350
Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
355 360 365
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

370 375 380

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe

385 390 395 400

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

405 410 415

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

420 425 430

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

435 440 445

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

450 455 460

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

465 470 475 480

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

485 490 495

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

565 570 575

Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg

580 585 590

Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly

595 600 605

Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

610 615 620

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys
625 630 635 640
Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp
645 650 655

Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His
660 665 670
His His

<210> 125
<211> 674
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 125
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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

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

85 90 95
Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110
Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

165 170 175

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp

195 200 205

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

210 215 220

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

290 295 300

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln

305 310 315 320

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser

325 330 335

Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

340 345 350

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala

355 360 365

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala

370 375 380

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly

385 390 395 400

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe

485 490 495

Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly

500 505 510

Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly

515 520 525

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

530 535 540

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

545 550 555 560

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

565 570 575

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

580 585 590

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

595 600 605

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile

610 615 620

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
625 630 635 640
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
645 650 655
Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His

660 665 670
His His

<210> 126
<211> 425
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 126
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 Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile
20 25 30

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

Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser
100 105 110
Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu
115 120 125

Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val
130 135 140
Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu
145 150 155 160

His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr
165 170 175
Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser
180 185 190
Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro
195 200 205
Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln
210 215 220

Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr
225 230 235 240
Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
245 250 255
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
260 265 270
Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro
275 280 285

Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu
290 295 300
Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro
305 310 315 320
Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala
325 330 335
Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu
340 345 350

Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro
355 360 365
Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly

370 375 380

Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile
385 390 395 400

Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser
405 410 415

Thr Leu Thr His His His His His His
420 425

<210> 127

<211> 425

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 127

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro
195 200 205

Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr
210 215 220

Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly
225 230 235 240

Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp
245 250 255

Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln
260 265 270

Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met
275 280 285

Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys
290 295 300

Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His
305 310 315 320

Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg
325 330 335

Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly
340 345 350

Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu
355 360 365

Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly
370 375 380

Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln
385 390 395 400
Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr
405 410 415

Glu Tyr Gln His His His His His His
420 425

<210> 128
<211> 555
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 128
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 Gly
20 25 30

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

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro
145 150 155 160

Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr
165 170 175
Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly
180 185 190
Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp
195 200 205
Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln
210 215 220

Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met
225 230 235 240
Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys
245 250 255
Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His
260 265 270
Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg
275 280 285

Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly
290 295 300
Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu
305 310 315 320
Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly
325 330 335
Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln
340 345 350

Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr
355 360 365
Glu Tyr Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
370 375 380
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

385 390 395 400

Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser

405 410 415

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His

420 425 430

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys

435 440 445

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys

450 455 460

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys

465 470 475 480

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu

485 490 495

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu

500 505 510

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala

515 520 525

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile

530 535 540

Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His

545 550 555

<210> 129

<211> 555

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 129

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

20 25 30

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

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
100 105 110
Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
115 120 125
Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140
Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
180 185 190
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro
195 200 205
Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr
210 215 220

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

Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met
275 280 285

Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys
290 295 300
Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His
305 310 315 320
Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg
325 330 335
Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly
340 345 350

Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu
355 360 365
Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly
370 375 380
Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln
385 390 395 400
Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr
405 410 415

Glu Tyr Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
420 425 430
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
435 440 445
Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
450 455 460
Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
465 470 475 480

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
485 490 495
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
500 505 510
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr

515 520 525

Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu

530 535 540

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

545 550 555

<210> 130

<211> 555

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 130

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
180 185 190
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro
195 200 205
Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr
210 215 220

Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly
225 230 235 240
Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp
245 250 255
Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln
260 265 270
Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met
275 280 285

Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys
290 295 300
Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His
305 310 315 320
Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg
325 330 335
Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly
340 345 350

Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu
355 360 365
Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly
370 375 380
Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln
385 390 395 400

Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr
405 410 415

Glu Tyr Gln Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro
420 425 430
Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
435 440 445
Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
450 455 460
Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
465 470 475 480

Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
485 490 495
Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
500 505 510
Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
515 520 525
Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
530 535 540

Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
545 550 555
<210> 131
<211> 575
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 131
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 Gly

20 25 30

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

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
130 135 140
Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
165 170 175
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala
180 185 190
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr
195 200 205
Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
210 215 220

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
275 280 285

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
290 295 300
Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr
305 310 315 320
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
325 330 335
Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
340 345 350

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
355 360 365
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
370 375 380
Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
405 410 415

Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
420 425 430
Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
435 440 445
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
450 455 460
Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe
465 470 475 480

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
485 490 495
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys
500 505 510
Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

515 520 525

Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala

530 535 540

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

545 550 555 560

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His

565 570 575

<210> 132

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 132

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160
Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
180 185 190
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
195 200 205

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

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

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

Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
385 390 395 400

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

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
465 470 475 480
Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
485 490 495
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
500 505 510
Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
515 520 525

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

Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
595 600 605
Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala
610 615 620
Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr

625 630 635 640

Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

645 650 655

Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu

660 665 670

Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp

675 680 685

Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

690 695 700

<210> 133

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 133

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
145 150 155 160
Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
165 170 175
Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
180 185 190

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
195 200 205
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
225 230 235 240
Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
245 250 255

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
260 265 270
Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
275 280 285
Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
290 295 300
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
305 310 315 320

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
325 330 335
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
340 345 350
Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
355 360 365

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
370 375 380

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

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

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

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
580 585 590
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
595 600 605
Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile

610 615 620

Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
625 630 635 640

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
645 650 655

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr
660 665 670

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His
675 680 685

His

<210> 134

<211> 545

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 134

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

180 185 190

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg

195 200 205

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser

210 215 220

Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser

225 230 235 240

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

245 250 255

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp

260 265 270

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

275 280 285

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

290 295 300

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

305 310 315 320

Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly

325 330 335

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

340 345 350

Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
355 360 365
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
370 375 380

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

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

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
515 520 525
Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His
530 535 540
His
545

<210> 135
<211> 575
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 135

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

210 215 220

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala

225 230 235 240

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr

245 250 255

Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

260 265 270

Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu

275 280 285

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu

290 295 300

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met

325 330 335

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

340 345 350

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr

355 360 365

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

370 375 380

Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

385 390 395 400

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala

405 410 415

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly

420 425 430

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

435 440 445

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

450 455 460

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

465 470 475 480

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
485 490 495
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
500 505 510
Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

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

<210> 136
<211> 421
<212> PRT
<213> Artificial Sequence

<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 136
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 Gly
20 25 30
Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

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

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
100 105 110

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
115 120 125
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
130 135 140
Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys
145 150 155 160
Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile
165 170 175

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

Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met
245 250 255
Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg
260 265 270
Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly
275 280 285
Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu
290 295 300

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
305 310 315 320
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
325 330 335
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

340 345 350

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe

355 360 365

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

370 375 380

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

385 390 395 400

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His

405 410 415

His His His His His

420

<210> 137

<211> 806

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><

221> source

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

<400> 137

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

165 170 175

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

180 185 190

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

195 200 205

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

210 215 220

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

275 280 285

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

290 295 300

Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr

305 310 315 320

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg

325 330 335

Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

340 345 350

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
355 360 365
Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr

370 375 380
Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly
385 390 395 400
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Glu Val Gln
405 410 415
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
420 425 430
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala

435 440 445
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile
450 455 460
Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe
465 470 475 480
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
485 490 495
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser

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

565 570 575
Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu
580 585 590
Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

595 600 605

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

610 615 620

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro

625 630 635 640

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Pro

645 650 655

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser

660 665 670

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu

675 680 685

Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr

690 695 700

Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu

705 710 715 720

Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val

725 730 735

Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu

740 745 750

Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr

755 760 765

Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe

770 775 780

Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

785 790 795 800

His His His His His His

805

<210> 138

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 138

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser
65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser
130 135 140

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

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
165 170 175

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
180 185 190

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg
195 200 205

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
210 215 220

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
225 230 235 240
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
245 250 255

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly
260 265 270
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
275 280 285
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
290 295 300
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val
305 310 315 320

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

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

Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr
450 455 460
Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

465 470 475 480

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

485 490 495

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr

500 505 510

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Pro Gly Pro

515 520 525

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

530 535 540

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

545 550 555 560

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met

565 570 575

Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

580 585 590

Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn

595 600 605

Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser

610 615 620

Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe

625 630 635 640

Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

645 650 655

Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His

660 665 670

His His His His

675

<210> 139

<211> 421

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 139

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

165 170 175

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

180 185 190

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

195 200 205

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

210 215 220

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
225 230 235 240
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
245 250 255
Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly

260 265 270
Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
275 280 285
Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
290 295 300
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
305 310 315 320
Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys

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

385 390 395 400
Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His
405 410 415
His His His His His
420

<210> 140
<211> 420
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 140

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser
65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
130 135 140

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
180 185 190

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
195 200 205

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
210 215 220

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile

225 230 235 240

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
245 250 255

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
260 265 270

Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
275 280 285

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
290 295 300

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
305 310 315 320

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
325 330 335

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
340 345 350

Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
355 360 365

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
370 375 380

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
385 390 395 400

Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His
405 410 415

His His His His
420

<210> 141

<211> 550

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 141

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

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

85 90 95
Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110
Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
115 120 125
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

145 150 155 160
Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
165 170 175
Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
180 185 190
Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
195 200 205
Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

210 215 220
Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
225 230 235 240

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
245 250 255
Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
260 265 270
Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

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

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

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

465 470 475 480
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg

485 490 495

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

500 505 510

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly

515 520 525

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

530 535 540

His His His His His His

545 550

<210> 142

<211> 420

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 142

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

```
        115                 120                 125
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
    130                 135                 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
145                 150                 155                 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
                165                 170                 175
Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
            180                 185                 190
Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
        195                 200                 205
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
    210                 215                 220

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
225                 230                 235                 240
Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
                245                 250                 255
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
            260                 265                 270
Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
        275                 280                 285

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
    290                 295                 300
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
305                 310                 315                 320
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
                325                 330                 335
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
            340                 345                 350

Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
        355                 360                 365
```

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
370 375 380
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
385 390 395 400
Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His
405 410 415

His His His His
420

<210> 143
<211> 290
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 143
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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30
Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

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

100 105 110
Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
145 150 155 160
Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175
Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
180 185 190
Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
195 200 205
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile

225 230 235 240
Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
245 250 255
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
260 265 270
Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His
275 280 285
His His
290

<210> 144

<211> 291

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 144

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30
Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40 45

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

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

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

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255
Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu

260 265 270

Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His

275 280 285

His His His

290

<210> 145

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<

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

<400> 145

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly

130 135 140

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

180 185 190

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

195 200 205

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

210 215 220

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile

225 230 235 240

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

245 250 255

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

260 265 270

Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro

275 280 285

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

290 295 300

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser

305 310 315 320

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val

325 330 335

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

340 345 350

Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

355 360 365

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

370 375 380

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser

385 390 395 400

Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
405 410 415
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
420 425 430
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

435 440 445
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu
450 455 460
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp
465 470 475 480
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp
485 490 495
Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr

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

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

625 630 635 640
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro

645 650 655

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr

660 665 670

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His

675 680 685

His

<210> 146

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 146

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
195 200 205

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
210 215 220

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala
225 230 235 240

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr
245 250 255

Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
260 265 270

Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
275 280 285

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu
290 295 300

Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
325 330 335

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
340 345 350

Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr
355 360 365

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser
370 375 380

Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
385 390 395 400
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
405 410 415
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly
420 425 430

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
435 440 445
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
450 455 460
Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
465 470 475 480
Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
485 490 495

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
565 570 575
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
580 585 590
Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala
595 600 605
Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr
610 615 620

Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser

625 630 635 640

Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

645 650 655

Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu

660 665 670

Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp

675 680 685

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

690 695 700

<210> 147

<211> 674

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 147

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn

65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys

130 135 140

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile

145 150 155 160

Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu

165 170 175

Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu

180 185 190

Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu

195 200 205

Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn

210 215 220

Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met

225 230 235 240

Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg

245 250 255

Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly

260 265 270

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

275 280 285

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

290 295 300

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp

305 310 315 320

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

325 330 335

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe

340 345 350

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

355 360 365

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
370 375 380
Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
385 390 395 400
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
405 410 415

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
420 425 430
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
435 440 445
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala
450 455 460
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile
465 470 475 480

Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe
485 490 495
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
500 505 510
Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser
515 520 525
Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
530 535 540

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
545 550 555 560
Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
565 570 575
Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr
580 585 590
Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu
595 600 605

Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser

610 615 620

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln

625 630 635 640

Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro

645 650 655

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His

660 665 670

His His

<210> 148

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 148

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 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 Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr

65 70 75 80

Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg

195 200 205

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr

245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

260 265 270

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

275 280 285

Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro

290 295 300

Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu

305 310 315 320

Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn

325 330 335

Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met

340 345 350

Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu

355 360 365

Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe
370 375 380
His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu
385 390 395 400
Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
405 410 415
Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln

420 425 430
Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met
435 440 445
Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
450 455 460
Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
465 470 475 480
Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

485 490 495
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
500 505 510
Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
515 520 525
Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
530 535 540
Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser

545 550 555 560
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
565 570 575
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
580 585 590
Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala
595 600 605
Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr

610 615 620

Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser

625 630 635 640

Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

645 650 655

Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu

660 665 670

Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp

675 680 685

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

690 695 700

<210> 149

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 149

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn

65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser

165 170 175

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro

180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp

195 200 205

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

210 215 220

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala

290 295 300

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln

305 310 315 320

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser

325 330 335

Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

340 345 350

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

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

465 470 475 480
Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
485 490 495
Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
500 505 510
Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

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

595 600 605

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

610 615 620

Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser

625 630 635 640

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

645 650 655

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

660 665 670

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr

675 680 685

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His

690 695 700

<210> 150

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 150

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 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 Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr

65 70 75 80

Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg

195 200 205

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr

245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

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

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

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

580 585 590

Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln

595 600 605

Thr Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly

610 615 620

Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

625 630 635 640

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro

645 650 655

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr

660 665 670

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His

675 680 685

His

<210> 151

<211> 700

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<

400> 151

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

180 185 190

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

195 200 205

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

210 215 220

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile

225 230 235 240

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

245 250 255

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

260 265 270

Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro

275 280 285

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Arg Gly Glu Thr Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

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

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

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

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

565 570 575

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

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

<210> 152

<211

> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 152

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 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 Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Ser 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 Tyr Cys Ala Arg Gly Val Gly Ala Phe Arg Pro Tyr
115 120 125
Arg Lys His Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Arg Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser
145 150 155 160
Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val
165 170 175

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

Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Pro Phe Glu His Asn Leu Val Val
245 250 255
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
260 265 270
Glu Pro Glu Ala
275
<210> 153
<211> 279

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 153

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 Gln Gln Ser Gly Ala Glu

20 25 30

Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr

65 70 75 80

Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala

115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg

165 170 175

Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp

180 185 190

Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His

260 265 270

His His His Glu Pro Glu Ala

275

<210> 154

<211> 279

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 154

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 Gln Gln Ser Gly Ala Glu

20 25 30

Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr

65 70 75 80

Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala

115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg

165 170 175

Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp

180 185 190

Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

195 200 205

Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe

210 215 220

Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His

260 265 270

His His His Glu Pro Glu Ala

275

<210> 155

<211> 279

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 155

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 Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser

20 25 30

Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser

35 40 45

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln

50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu

65 70 75 80

Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

85 90 95

Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

100 105 110

Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr

115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

130 135 140

Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val

145 150 155 160

Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala

165 170 175

Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr

195 200 205

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe

245 250 255

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser His His His

260 265 270

His His His Glu Pro Glu Ala

275

<210> 156

<211> 279

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 156

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 Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser

20 25 30

Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser

35 40 45

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln

50 55 60

Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu

65 70 75 80

Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

85 90 95

Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

100 105 110

Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr

115 120 125

Lys Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala
165 170 175
Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly
180 185 190
Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr

195 200 205
Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser
210 215 220
Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala
225 230 235 240
Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe
245 250 255
Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser His His His

260 265 270
His His His Glu Pro Glu Ala
275
<210> 157
<211> 295
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 157
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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40 45
Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
65 70 75 80
Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
100 105 110
Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
115 120 125
Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140
Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
180 185 190
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
195 200 205
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255
Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
260 265 270
Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His
275 280 285

His His His Glu Pro Glu Ala
290 295

<210> 158

<211> 765

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 158

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser
145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu
165 170 175

Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu
180 185 190

Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp

195 200 205

His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val

210 215 220

Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe

225 230 235 240

Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu

245 250 255

Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe

260 265 270

Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro

275 280 285

Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe

290 295 300

Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr

305 310 315 320

Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr

325 330 335

Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu

340 345 350

Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu

355 360 365

Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp

370 375 380

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

385 390 395 400

Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys

405 410 415

His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys

420 425 430

Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys

435 440 445

Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu
450 455 460
Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val
465 470 475 480
Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe

485 490 495
Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
500 505 510
Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu
515 520 525
Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe
530 535 540
Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln

545 550 555 560
Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala
565 570 575
Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr
580 585 590
Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys
595 600 605
Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser

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

675 680 685
Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys

690 695 700

His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp

705 710 715 720

Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr

725 730 735

Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala

740 745 750

Leu Gly Leu His His His His His His Glu Pro Glu Ala

755 760 765

<210> 159

<211> 765

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 159

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu

165 170 175

Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu

180 185 190

Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp

195 200 205

His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val

210 215 220

Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe

225 230 235 240

Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu

245 250 255

Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe

260 265 270

Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro

275 280 285

Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe

290 295 300

Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr

305 310 315 320

Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr

325 330 335

Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu

340 345 350

Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu

355 360 365

Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp
370 375 380
Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu
385 390 395 400
Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys

405 410 415
His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys
420 425 430
Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys
435 440 445
Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu
450 455 460
Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val

465 470 475 480
Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe
485 490 495
Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
500 505 510
Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu
515 520 525
Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe

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

595 600 605
Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser

610 615 620

Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser

625 630 635 640

Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro

645 650 655

Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe

660 665 670

Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu

675 680 685

Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys

690 695 700

His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp

705 710 715 720

Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr

725 730 735

Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala

740 745 750

Leu Gly Leu His His His His His His Glu Pro Glu Ala

755 760 765

<210> 160

<211> 765

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 160

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu

165 170 175

Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu

180 185 190

Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp

195 200 205

His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val

210 215 220

Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe

225 230 235 240

Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu

245 250 255

Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe

260 265 270

Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro

275 280 285

Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe
290 295 300
Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr
305 310 315 320
Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr

325 330 335
Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu
340 345 350
Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu
355 360 365
Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp
370 375 380
Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu

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

450 455 460
Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val
465 470 475 480
Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe
485 490 495
Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
500 505 510
Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu

515 520 525
Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe

530 535 540

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

545 550 555 560

Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala

565 570 575

Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr

580 585 590

Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys

595 600 605

Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser

610 615 620

Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser

625 630 635 640

Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro

645 650 655

Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe

660 665 670

Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu

675 680 685

Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys

690 695 700

His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp

705 710 715 720

Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr

725 730 735

Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala

740 745 750

Leu Gly Leu His His His His His His Glu Pro Glu Ala

755 760 765

<210> 161

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221

> source

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

polypeptide"

<400> 161

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys

180 185 190

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
195 200 205

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

245 250 255
Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
260 265 270
Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly

305 310 315 320
Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
325 330 335
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
340 345 350
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg
355 360 365
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser

370 375 380
Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser
385 390 395 400
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
405 410 415
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp
420 425 430
Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

435 440 445
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

450 455 460

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

465 470 475 480

Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly

485 490 495

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

500 505 510

Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

515 520 525

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

530 535 540

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe

545 550 555 560

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr

610 615 620

Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser

625 630 635 640

Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

645 650 655

Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu

660 665 670

Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp

675 680 685

Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

690 695 700

Glu Pro Glu Ala

705

<210> 162

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 162

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly
50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
180 185 190
Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
195 200 205
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
210 215 220

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
225 230 235 240
Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
245 250 255
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
260 265 270
Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
275 280 285

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
290 295 300
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
305 310 315 320
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
325 330 335
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
340 345 350

Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
355 360 365
Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
370 375 380
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
385 390 395 400
Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
405 410 415

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

420 425 430

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser

500 505 510

Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile

515 520 525

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

530 535 540

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp

545 550 555 560

Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

580 585 590

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

595 600 605

Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val

610 615 620

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

625 630 635 640

Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

645 650 655

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

660 665 670

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr
675 680 685
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His
690 695 700
Glu Pro Glu Ala
705

<210> 163
<211> 708
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 163

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

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

130 135 140

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
145 150 155 160
Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
165 170 175
Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
180 185 190
Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

195 200 205
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
210 215 220
Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
225 230 235 240
Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
245 250 255
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

260 265 270
Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
275 280 285
Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
290 295 300
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
305 310 315 320
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser

500 505 510

Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile

515 520 525

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

530 535 540

Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp

545 550 555 560

Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

580 585 590

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

595 600 605

Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val

610 615 620

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

625 630 635 640

Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

645 650 655

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

660 665 670

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr

675 680 685

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His

690 695 700

Glu Pro Glu Ala

705

<210> 164

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 164

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
115 120 125
Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140
Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His
145 150 155 160
His

<210> 165
<211> 708
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"
<400> 165
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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30
Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40 45
Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
50 55 60

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

115 120 125

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

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
195 200 205
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
210 215 220
Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
260 265 270
Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly
305 310 315 320

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
325 330 335
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
340 345 350
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg
355 360 365

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser
370 375 380

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

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

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
580 585 590
Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
595 600 605
Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala

610 615 620

Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr
625 630 635 640

Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
645 650 655

Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu
660 665 670

Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp
675 680 685

Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
690 695 700

Glu Pro Glu Ala
705

<210> 166
<211> 708
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 166

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser
65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

180 185 190

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

195 200 205

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

210 215 220

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile

225 230 235 240

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

245 250 255

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

260 265 270

Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro

275 280 285

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

290 295 300

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser

305 310 315 320

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val

325 330 335

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
340 345 350
Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

355 360 365
Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
370 375 380
Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
385 390 395 400
Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
405 410 415
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

420 425 430
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro
435 440 445
Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
450 455 460
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
465 470 475 480
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val

485 490 495
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser
500 505 510
Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile
515 520 525
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
530 535 540
Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp

545 550 555 560
Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
565 570 575
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

580 585 590

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

595 600 605

Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val

610 615 620

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

625 630 635 640

Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

645 650 655

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

660 665 670

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr

675 680 685

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His

690 695 700

Glu Pro Glu Ala

705

<210> 167

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 167

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser
65 70 75 80

Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
130 135 140

Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
180 185 190

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
195 200 205

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
210 215 220

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
225 230 235 240

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
245 250 255

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
260 265 270

Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
275 280 285

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
290 295 300

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
305 310 315 320
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
325 330 335

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

Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
405 410 415
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
420 425 430
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro
435 440 445
Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
450 455 460

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
465 470 475 480
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val
485 490 495
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser
500 505 510
Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile
515 520 525

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
530 535 540
Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp

545 550 555 560

Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

565 570 575

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp

580 585 590

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

595 600 605

Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val

610 615 620

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

625 630 635 640

Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

645 650 655

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu

660 665 670

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr

675 680 685

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His

690 695 700

Glu Pro Glu Ala

705

<210> 168

<211> 450

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 168

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 Gly

20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

100 105 110

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

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala

130 135 140

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Asn

145 150 155 160

Leu Arg Asn Lys Arg Ala Leu Thr Leu Leu Val Gln Met Arg Arg Leu

165 170 175

Ser Pro Leu Ser Cys Leu Lys Asp Arg Lys Asp Phe Gly Phe Pro Gln

180 185 190

Glu Lys Val Asp Ala Gln Gln Ile Lys Lys Ala Gln Ala Ile Pro Val

195 200 205

Leu Ser Glu Leu Thr Gln Gln Ile Leu Asn Ile Phe Thr Ser Lys Asp

210 215 220

Ser Ser Ala Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Asp Ser Phe Cys Asn Asp

225 230 235 240

Leu His Gln Gln Leu Asn Asp Leu Gln Gly Cys Leu Met Gln Gln Val

245 250 255

Gly Val Gln Glu Phe Pro Leu Thr Gln Glu Asp Ala Leu Leu Ala Val

260 265 270

Arg Lys Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys His
275 280 285
Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu
290 295 300
Ser Ser Ser Ala Asn Val Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys

305 310 315 320
Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
325 330 335
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
340 345 350
Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
355 360 365
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu

370 375 380
Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
385 390 395 400
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
405 410 415
Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln
420 425 430
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro

435 440 445
Glu Ala
450

<210> 169
<211> 198
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 169

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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Asn Leu Arg
20 25 30

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

Ala Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Asp Ser Phe Cys Asn Asp Leu His
100 105 110
Gln Gln Leu Asn Asp Leu Gln Gly Cys Leu Met Gln Gln Val Gly Val
115 120 125
Gln Glu Phe Pro Leu Thr Gln Glu Asp Ala Leu Leu Ala Val Arg Lys
130 135 140
Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys His Ser Pro
145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu Ser Ser
165 170 175
Ser Ala Asn Val Leu Gly Arg Leu Arg Glu Glu Lys His His His His
180 185 190
His His Glu Pro Glu Ala
195

<210> 170
<211> 328
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 170

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 Gly

20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

100 105 110

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

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala

130 135 140

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Asn

145 150 155 160

Leu Arg Asn Lys Arg Ala Leu Thr Leu Leu Val Gln Met Arg Arg Leu

165 170 175

Ser Pro Leu Ser Cys Leu Lys Asp Arg Lys Asp Phe Gly Phe Pro Gln

180 185 190

Glu Lys Val Asp Ala Gln Gln Ile Lys Lys Ala Gln Ala Ile Pro Val

195 200 205

Leu Ser Glu Leu Thr Gln Gln Ile Leu Asn Ile Phe Thr Ser Lys Asp

210 215 220

Ser Ser Ala Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Asp Ser Phe Cys Asn Asp

225 230 235 240

Leu His Gln Gln Leu Asn Asp Leu Gln Gly Cys Leu Met Gln Gln Val

245 250 255

Gly Val Gln Glu Phe Pro Leu Thr Gln Glu Asp Ala Leu Leu Ala Val

260 265 270

Arg Lys Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys His

275 280 285

Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu

290 295 300

Ser Ser Ser Ala Asn Val Leu Gly Arg Leu Arg Glu Glu Lys His His

305 310 315 320

His His His His Glu Pro Glu Ala

325

<210> 171

<211> 328

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 171

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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Asn Leu Arg

20 25 30

Asn Lys Arg Ala Leu Thr Leu Leu Val Gln Met Arg Arg Leu Ser Pro

35 40 45

Leu Ser Cys Leu Lys Asp Arg Lys Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Lys

50 55 60

Val Asp Ala Gln Gln Ile Lys Lys Ala Gln Ala Ile Pro Val Leu Ser

65 70 75 80

Glu Leu Thr Gln Gln Ile Leu Asn Ile Phe Thr Ser Lys Asp Ser Ser

85 90 95

Ala Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Asp Ser Phe Cys Asn Asp Leu His

100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Gln Gly Cys Leu Met Gln Gln Val Gly Val

115 120 125

Gln Glu Phe Pro Leu Thr Gln Glu Asp Ala Leu Leu Ala Val Arg Lys

130 135 140

Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys His Ser Pro

145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu Ser Ser

165 170 175

Ser Ala Asn Val Leu Gly Arg Leu Arg Glu Glu Lys Ser Gly Gly Pro

180 185 190

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

195 200 205

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser

210 215 220

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val

225 230 235 240

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

245 250 255

Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

260 265 270

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

275 280 285

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser

290 295 300

Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His

305 310 315 320

His His His His Glu Pro Glu Ala

325

<210> 172

<211> 1396

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 172

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 Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg
20 25 30

Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala
35 40 45

Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu
50 55 60

Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser
65 70 75 80

Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu
85 90 95

Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys
100 105 110

Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys
115 120 125

Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala
130 135 140

Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr
145 150 155 160

Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu
165 170 175

Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala
180 185 190

Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys
195 200 205

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

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

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

Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu
405 410 415
Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg
420 425 430
Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala

435 440 445

Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu

450 455 460

Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn

465 470 475 480

Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr

485 490 495

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

500 505 510

Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr

515 520 525

Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln

530 535 540

Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys

545 550 555 560

Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe

565 570 575

Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr

580 585 590

Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Ser Gly

595 600 605

Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Cys Asp Leu

610 615 620

Pro Gln Thr His Asn Leu Arg Asn Lys Arg Ala Leu Thr Leu Leu Val

625 630 635 640

Gln Met Arg Arg Leu Ser Pro Leu Ser Cys Leu Lys Asp Arg Lys Asp

645 650 655

Phe Gly Phe Pro Gln Glu Lys Val Asp Ala Gln Gln Ile Lys Lys Ala

660 665 670

Gln Ala Ile Pro Val Leu Ser Glu Leu Thr Gln Gln Ile Leu Asn Ile

675 680 685

Phe Thr Ser Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Asp
690 695 700
Ser Phe Cys Asn Asp Leu His Gln Gln Leu Asn Asp Leu Gln Gly Cys
705 710 715 720

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

Glu Glu Lys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro
785 790 795 800
Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu
805 810 815
Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr
820 825 830
Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val
835 840 845

Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys
850 855 860
Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro
865 870 875 880
Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln
885 890 895
Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro
900 905 910

Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser
915 920 925
Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val

930 935 940

Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala

945 950 955 960

Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys

965 970 975

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

980 985 990

Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe

995 1000 1005

Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln

1010 1015 1020

Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr

1025 1030 1035

Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu

1040 1045 1050

Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu

1055 1060 1065

Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys

1070 1075 1080

Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp

1085 1090 1095

Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu

1100 1105 1110

Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe

1115 1120 1125

Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr

1130 1135 1140

Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr

1145 1150 1155

Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly

1160 1165 1170

Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn
1175 1180 1185
Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr
1190 1195 1200
Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro
1205 1210 1215

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly
1220 1225 1230
Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu
1235 1240 1245
Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys
1250 1255 1260
Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys
1265 1270 1275

Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu
1280 1285 1290
Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr
1295 1300 1305
Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys
1310 1315 1320
Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys
1325 1330 1335

Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe
1340 1345 1350
Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr
1355 1360 1365
Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp
1370 1375 1380
Ala Leu Ala His His His His His His Glu Pro Glu Ala
1385 1390 1395

<210>

173

<211> 797

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 173

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 Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg
20 25 30

Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala
35 40 45

Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu
50 55 60

Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser
65 70 75 80

Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu
85 90 95

Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys
100 105 110

Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys
115 120 125

Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala
130 135 140

Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr
145 150 155 160

Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu
165 170 175

Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala
180 185 190

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

195 200 205

Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser

210 215 220

Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg

225 230 235 240

Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu

245 250 255

Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu

260 265 270

Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu

275 280 285

Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro

290 295 300

Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met

305 310 315 320

Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu

325 330 335

Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe

340 345 350

Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu

355 360 365

Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala

370 375 380

Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln

385 390 395 400

Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu

405 410 415

Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg

420 425 430

Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala

435 440 445

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

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

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

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

Phe Thr Ser Lys Asp Ser Ser Ala Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Asp

690 695 700

Ser Phe Cys Asn Asp Leu His Gln Gln Leu Asn Asp Leu Gln Gly Cys
705 710 715 720

Leu Met Gln Gln Val Gly Val Gln Glu Phe Pro Leu Thr Gln Glu Asp
725 730 735

Ala Leu Leu Ala Val Arg Lys Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu
740 745 750

Arg Glu Lys Lys His Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu
755 760 765

Val Trp Arg Ala Leu Ser Ser Ser Ala Asn Val Leu Gly Arg Leu Arg
770 775 780

Glu Glu Lys His His His His His His Glu Pro Glu Ala
785 790 795

<210> 174

<211> 797

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 174

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 Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Asn Leu Arg
20 25 30

Asn Lys Arg Ala Leu Thr Leu Leu Val Gln Met Arg Arg Leu Ser Pro
35 40 45

Leu Ser Cys Leu Lys Asp Arg Lys Asp Phe Gly Phe Pro Gln Glu Lys
50 55 60

Val Asp Ala Gln Gln Ile Lys Lys Ala Gln Ala Ile Pro Val Leu Ser
65 70 75 80

Glu Leu Thr Gln Gln Ile Leu Asn Ile Phe Thr Ser Lys Asp Ser Ser

85 90 95

Ala Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Asp Ser Phe Cys Asn Asp Leu His

100 105 110

Gln Gln Leu Asn Asp Leu Gln Gly Cys Leu Met Gln Gln Val Gly Val

115 120 125

Gln Glu Phe Pro Leu Thr Gln Glu Asp Ala Leu Leu Ala Val Arg Lys

130 135 140

Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys His Ser Pro

145 150 155 160

Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu Ser Ser

165 170 175

Ser Ala Asn Val Leu Gly Arg Leu Arg Glu Glu Lys Ser Gly Gly Pro

180 185 190

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Ala His Lys Ser

195 200 205

Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly

210 215 220

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp

225 230 235 240

Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys

245 250 255

Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu

260 265 270

Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly

275 280 285

Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys

290 295 300

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg

305 310 315 320

Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr

325 330 335

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

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

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

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

Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys

580 585 590

Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn

595 600 605

Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro

610 615 620

Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys

625 630 635 640

Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu

645 650 655

Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro Val

660 665 670

Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg

675 680 685

Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu

690 695 700

Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro

705 710 715 720

Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val

725 730 735

Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp

740 745 750

Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp

755 760 765

Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp

770 775 780

Ala Leu Ala His His His His His His Glu Pro Glu Ala

785 790 795

<210> 175

<211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 175

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 Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly
50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn
65 70 75 80

Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln
115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
130 135 140

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

Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
165 170 175

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
195 200 205

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
210 215 220

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

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

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

Val Arg Lys Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys
405 410 415
His Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala
420 425 430
Leu Ser Ser Ser Ala Asn Val Leu Gly Arg Leu Arg Glu Glu Lys Ser
435 440 445
Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val
450 455 460

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

465 470 475 480

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met

485 490 495

Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser

500 505 510

Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly

515 520 525

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln

530 535 540

Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile

545 550 555 560

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

565 570 575

Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala

580 585

<210> 176

<211> 587

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 176

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 Gly

20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

100 105 110

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

115 120 125

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala

130 135 140

Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Asn

145 150 155 160

Leu Arg Asn Lys Arg Ala Leu Thr Leu Leu Val Gln Met Arg Arg Leu

165 170 175

Ser Pro Leu Ser Cys Leu Lys Asp Arg Lys Asp Phe Gly Phe Pro Gln

180 185 190

Glu Lys Val Asp Ala Gln Gln Ile Lys Lys Ala Gln Ala Ile Pro Val

195 200 205

Leu Ser Glu Leu Thr Gln Gln Ile Leu Asn Ile Phe Thr Ser Lys Asp

210 215 220

Ser Ser Ala Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Asp Ser Phe Cys Asn Asp

225 230 235 240

Leu His Gln Gln Leu Asn Asp Leu Gln Gly Cys Leu Met Gln Gln Val

245 250 255

Gly Val Gln Glu Phe Pro Leu Thr Gln Glu Asp Ala Leu Leu Ala Val

260 265 270

Arg Lys Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys His

275 280 285

Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu

290 295 300

Ser Ser Ser Ala Asn Val Leu Gly Arg Leu Arg Glu Glu Lys Ser Gly

305 310 315 320

Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln
325 330 335
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
340 345 350
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
355 360 365

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
370 375 380
Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
385 390 395 400
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
405 410 415
Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
420 425 430

Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
435 440 445
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
450 455 460
Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser
465 470 475 480
Leu Ser Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val
485 490 495

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

Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser

565 570 575

Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala

580 585

<210> 177

<211> 458

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 177

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 Gly

20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr

65 70 75 80

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

85 90 95

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Cys Asp Leu Pro Gln Thr His Asn

145 150 155 160

Leu Arg Asn Lys Arg Ala Leu Thr Leu Leu Val Gln Met Arg Arg Leu

165 170 175

Ser Pro Leu Ser Cys Leu Lys Asp Arg Lys Asp Phe Gly Phe Pro Gln

180 185 190

Glu Lys Val Asp Ala Gln Gln Ile Lys Lys Ala Gln Ala Ile Pro Val

195 200 205

Leu Ser Glu Leu Thr Gln Gln Ile Leu Asn Ile Phe Thr Ser Lys Asp

210 215 220

Ser Ser Ala Ala Trp Asn Thr Thr Leu Leu Asp Ser Phe Cys Asn Asp

225 230 235 240

Leu His Gln Gln Leu Asn Asp Leu Gln Gly Cys Leu Met Gln Gln Val

245 250 255

Gly Val Gln Glu Phe Pro Leu Thr Gln Glu Asp Ala Leu Leu Ala Val

260 265 270

Arg Lys Tyr Phe His Arg Ile Thr Val Tyr Leu Arg Glu Lys Lys His

275 280 285

Ser Pro Cys Ala Trp Glu Val Val Arg Ala Glu Val Trp Arg Ala Leu

290 295 300

Ser Ser Ser Ala Asn Val Leu Gly Arg Leu Arg Glu Glu Lys Gly Gly

305 310 315 320

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

325 330 335

Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg

340 345 350

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser

355 360 365

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

370 375 380

Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg

385 390 395 400

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met

405 410 415

Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
420 425 430

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

His His His His His His Glu Pro Glu Ala
450 455

<210> 178

<211> 579

<212>
PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 178

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160
Pro Ala Gly Leu Tyr Ala Gln Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
165 170 175

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

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255
Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
260 265 270
Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
275 280 285
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly
305 310 315 320
Pro Ala Gly Leu Tyr Ala Gln Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
325 330 335
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
340 345 350
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg
355 360 365

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser
370 375 380
Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser

385 390 395 400

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

405 410 415

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp

420 425 430

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

450 455 460

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

465 470 475 480

Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly

485 490 495

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

500 505 510

Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

515 520 525

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

530 535 540

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe

545 550 555 560

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His Glu

565 570 575

Pro Glu Ala

<210> 179

<211> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 179

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

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

85 90 95
Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
100 105 110
Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
115 120 125
Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140
Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Pro

145 150 155 160
Gly Gly Pro Ala Gly Ile Gly Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
165 170 175
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
180 185 190
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
195 200 205
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser

210 215 220
Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255
Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
260 265 270
Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

275 280 285
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Pro
305 310 315 320
Gly Gly Pro Ala Gly Ile Gly Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
325 330 335
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

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

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

465 470 475 480
Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly

485 490 495

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

500 505 510

Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

515 520 525

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

530 535 540

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe

545 550 555 560

Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His Glu

565 570 575

Pro Glu Ala

<210> 180

<211> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 180

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys

180 185 190

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg

195 200 205

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser

210 215 220

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

225 230 235 240

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

245 250 255

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Ala

305 310 315 320

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

325 330 335

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

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

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

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

Pro Glu Ala

<210> 181

<211> 581

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 181

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
35 40 45

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
50 55 60

Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
65 70 75 80

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Pro
145 150 155 160

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

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser

180 185 190

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val

195 200 205

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

210 215 220

Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr

225 230 235 240

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

245 250 255

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr

385 390 395 400

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

405 410 415

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn

420 425 430

Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
435 440 445

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

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
465 470 475 480

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

485 490 495

Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
500 505 510

Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
515 520 525

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
530 535 540

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr

545 550 555 560

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His
565 570 575

His Glu Pro Glu Ala
580

<210> 182

<211> 613

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 182

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 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
20 25 30

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

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
85 90 95
Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
100 105 110
Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
115 120 125
Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Pro
145 150 155 160
Gly Gly Pro Ala Gly Ile Gly Ala Leu Phe Lys Ser Ser Phe Pro Pro
165 170 175
Leu Ala Gln Lys Leu Lys Ser Ser Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
180 185 190
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
195 200 205

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

Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro

325 330 335

Pro Gly Gly Pro Ala Gly Ile Gly Ala Leu Phe Lys Ser Ser Phe Pro

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr

420 425 430

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser

435 440 445

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn

450 455 460

Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn

515 520 525

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

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His
595 600 605
His Glu Pro Glu Ala
610

<210> 183
<211> 534
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 183
Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

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

85 90 95

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser
100 105 110
Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125
Lys Pro Leu Gly Leu Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Gly Gly Thr Gln
130 135 140
Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr

145 150 155 160
Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn
165 170 175
Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
180 185 190
Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
195 200 205
Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln

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

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

340 345 350

Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His

355 360 365

Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

435 440 445

Val Val Ala Ile Asn Trp Ala Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

450 455 460

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu

465 470 475 480

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

485 490 495

Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp

500 505 510

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

515 520 525

His His His His His His

530

<210> 184

<211> 534

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 184

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

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

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

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

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
245 250 255
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
260 265 270
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
275 280 285
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val
290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
305 310 315 320
Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg
325 330 335
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met
340 345 350
Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His
355 360 365

Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln
370 375 380
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
385 390 395 400
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
405 410 415
Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser
420 425 430

Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
435 440 445
Val Val Ala Ile Asn Trp Ala Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
450 455 460
Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
465 470 475 480
Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr

485 490 495

Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp
500 505 510
Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525
His His His His His His
530

<210> 185
<211> 398
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"
<400> 185
Val Val Gly Gly Gly Gly Thr Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser

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

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

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr

180 185 190

Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser

195 200 205

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr

210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile

225 230 235 240

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

245 250 255

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

260 265 270

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala

275 280 285

Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln

290 295 300

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

305 310 315 320

Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

325 330 335

Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

340 345 350

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn

355 360 365

Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln

370 375 380

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

385 390 395

<210> 186

<211> 518

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 186

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Gly Gly Gly Gly Leu Asp Gly Asn

35 40 45

Glu Glu Pro Gly Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
65 70 75 80

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Lys Pro Leu Gly Leu Gln Ala Arg Val Val Gly Gly Gly Gly Thr Gln
130 135 140

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

Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn

165 170 175

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu

180 185 190

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser

195 200 205

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln

210 215 220

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg

225 230 235 240

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val

290 295 300

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

305 310 315 320

Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg

325 330 335

Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met

340 345 350

Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His

355 360 365

Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu

420 425 430

Tyr His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp

435 440 445

Val Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val

450 455 460

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr

465 470 475 480

Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

485 490 495

Asp Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser

500 505 510

His His His His His His

515

<210> 187

<211> 518

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 187

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Gly Gly Gly Gly Leu Asp Gly Asn

35 40 45

Glu Glu Pro Gly Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly

50 55 60

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

65 70 75 80

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
85 90 95

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

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Gly Gly Gly Gly Thr Gln
130 135 140

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

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

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

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
225 230 235 240

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
245 250 255

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
275 280 285

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val
290 295 300

Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser
305 310 315 320

Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg
325 330 335

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

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

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
465 470 475 480
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
485 490 495
Asp Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
500 505 510
His His His His His His
515

<210> 188

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 188

Val Val Gly Gly Gly Gly Thr Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser
1 5 10 15

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
20 25 30

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
35 40 45

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
50 55 60

Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala
65 70 75 80

Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr
85 90 95

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys
100 105 110

Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
145 150 155 160

Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
165 170 175

Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr
180 185 190

Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
195 200 205

Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
210 215 220

Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile

225 230 235 240

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
245 250 255

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
260 265 270

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala
275 280 285

Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr His Met His Trp Val Arg Gln
290 295 300

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly
305 310 315 320

Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
325 330 335

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro
340 345 350

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln
355 360 365

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
370 375 380

<210> 189

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 189

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Val Asn Arg Tyr
20 25 30

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

Asn Val Asn Val Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
145 150 155 160

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
165 170 175
Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe
180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
210 215 220

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

275 280 285

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
290 295 300
Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
305 310 315 320
Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu
325 330 335
Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe
340 345 350

Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
355 360 365
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val
385 390 395 400
Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala
405 410 415

Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
420 425 430
Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr
435 440 445
Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr
450 455 460
Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu
465 470 475 480

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
485 490 495
Leu His His His His His His
500

<210> 190
<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 190

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val
115 120 125

Val Gly Gly Gly Gly Thr Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
130 135 140

Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr
145 150 155 160

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro
180 185 190

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
195 200 205

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys

210 215 220

Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr

305 310 315 320

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys

325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala

340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser

355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala

405 410 415

Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr His Met His Trp Val Arg Gln Ala

420 425 430

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr

435 440 445

Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

450 455 460

Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu

465 470 475 480

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

485 490 495

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

500 505

<210> 191

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 191

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 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 Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr

65 70 75 80

Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr

115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser

130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

145 150 155 160

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

165 170 175

Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln

180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg

195 200 205

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr

225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr

245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His

260 265

<210> 192

<211> 269

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 192

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 Ser Val Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val

20 25 30

Ser Gly Ala Pro Gly Gln Arg Val Thr Ile Ser Cys Ser Gly Ser Arg

35 40 45

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

Ser Tyr Asp Arg Tyr Thr His Pro Ala Leu Leu Phe Gly Thr Gly Thr
115 120 125
Lys Val Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val
145 150 155 160
Gln Pro Gly Arg Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
165 170 175

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

Val Tyr Tyr Cys Lys Thr His Gly Ser His Asp Asn Trp Gly Gln Gly
245 250 255
Thr Met Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
260 265

<210> 193

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
Sortase A cleavage site"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<400> 193

Leu Pro Xaa Thr Gly
1 5

<210> 194

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 194

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Gly Gly Gly Gly Leu Asp Gly Asn
35 40 45

Glu Glu Pro Gly Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
50 55 60

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
65 70 75 80

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 195
<211> 25
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<220><221> SITE
<222> (1)..(25)
<223> /note="This sequence may encompass 1-5 'Gly Gly Gly Gly Ser' repeating units"
<400> 195
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
20 25

<210> 196
<211> 20
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"
<220><221> SITE
<222> (1)..(20)
<223> /note="This sequence may encompass 1-5 'Gly Gly Gly Ser' repeating units"
<400> 196
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 197

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
protease-cleavable sequence"

<400> 197

Gly Pro Leu Gly Val Arg Gly

1 5

<210> 198

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
protease-cleavable sequence"

<400> 198

Ile Pro Val Ser Leu Arg Ser Gly

1 5

<210> 199

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
protease-cleavable sequence"

<400> 199

Val Pro Leu Ser Leu Tyr Ser Gly

1 5

<210> 200

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

protease-cleavable sequence"

<400> 200

Ser Gly Glu Ser Pro Ala Tyr Tyr Thr Ala

1 5 10

<210> 201

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 201

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 202

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

peptide"

<400> 202

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 203

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 203

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr

1 5 10

<210> 204

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 204

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

1 5 10 15

<210> 205

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic 6xHis tag"

<400> 205

His His His His His His

1 5