(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2023-0124633
(43) 공개일자 2023년08월25일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/55 (2006.01) *A61K 38/00* (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) *C07K 14/54* (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/55 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2023-7024345
(22) 출원일자(국제) 2021년12월17일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2023년07월17일
(86) 국제출원번호 PCT/US2021/064224
(87) 국제공개번호 WO 2022/133326
국제공개일자 2022년06월23일
(30) 우선권주장
63/127,995 2020년12월18일 미국(US)

(71) 출원인
컬리난 앰버 코퍼레이션
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 원 메인 스트리트 스위트 520
(72) 발명자
메타 나빈
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 원 메인 스트리트 스위트520
제니퍼 마이클슨
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 원 메인 스트리트 스위트520
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
김진희, 김태홍

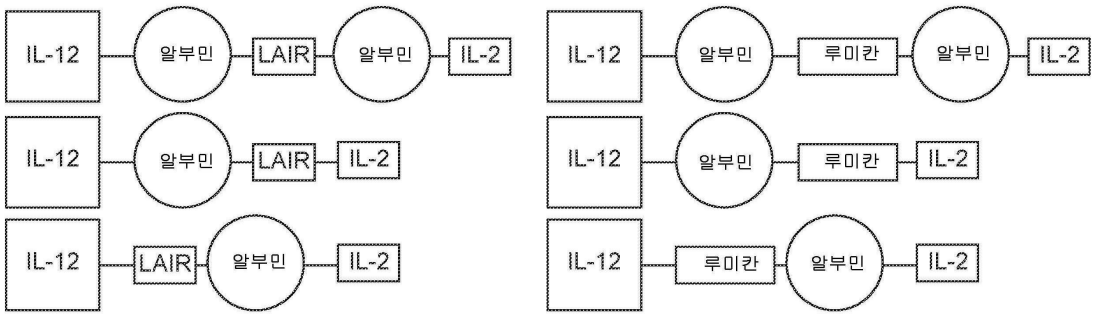
전체 청구항 수 : 총 94 항

(54) 발명의 명칭 **이작용성 선형 융합 콜라겐 국재화된 면역조절성 분자및 이의 방법**

(57) 요 약

IL-2; IL-12, 콜라겐 결합 도메인 및 선형 폴리펩티드 스페이서를 포함하는 면역조절성 융합 단백질, 이를 제조하고 사용하는 방법이 본원에서 개시된다. 본원에 개시된 면역조절성 융합 단백질은 암의 치료에 유용하다.

대 표 도



(52) CPC특허분류
A61P 35/00 (2018.01)
C07K 14/5434 (2013.01)
C07K 2319/31 (2013.01)
(72) 발명자
뷰를 패트릭
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 원 메인 스트리트 스위트520
리 보충
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 원 메인 스트리트 스위트520
위트럽 케이 데인
미국 02142 매사추세츠 캠브리지 원 메인 스트리트 스위트520

명 세 서

청구범위

청구항 1

(i) IL-2;

(ii) IL-12;

(iii) 콜라겐 결합 도메인 및

(iv) 선형 폴리펩티드 스페이서

를 포함하는 면역조절성 융합 단백질.

청구항 2

제1항에 있어서, 융합 단백질이 선형인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 융합 단백질이 연속 사슬인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 연속 폴리펩티드 사슬인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2가 N-말단에 있는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, IL-12가 C-말단에 있는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2가 N-말단에 있고 IL-12가 C-말단에 있는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서가 IL-2와 콜라겐 결합 도메인 사이에 위치하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인이 IL-12와 선형 폴리펩티드 스페이서 사이에 위치하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 10

제1항 내지 제9항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2의 C-말단이 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 11

제10항에 있어서, IL-2의 C-말단이 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단이 콜라겐 결합 도메인의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 13

제12항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단이 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인의 C-말단이 IL-12의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 15

제14항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인의 C-말단이 링커에 의해 IL-12의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 16

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인이 IL-2와 선형 폴리펩티드 스페이서 사이에 위치하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 17

제16항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서가 IL-12와 콜라겐 결합 도메인 사이에 위치하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 18

제16항 또는 제17항에 있어서, IL-2의 C-말단이 콜라겐 결합 도메인의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 19

제18항에 있어서, IL-2의 C-말단이 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 20

제16항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인의 C-말단이 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 21

제20항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인의 C-말단이 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 22

제16항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단이 IL-12의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 23

제22항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단이 링커에 의해 IL-12의 N-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 24

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2가 C-말단에 있는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 25

제24항에 있어서, IL-12가 N-말단에 있는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 26

제24항 또는 제25항에 있어서, IL-2가 C-말단에 있고 IL-12가 N-말단에 있는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 27

제24항 내지 제27항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2의 N-말단이 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 28

제27항에 있어서, IL-2의 N-말단이 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 29

제24항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단이 콜라겐 결합 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 30

제27항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단이 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 31

제24항 내지 제30항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인의 N-말단이 IL-12의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 32

제31항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인의 N-말단이 링커에 의해 IL-12의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 33

제26항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인이 IL-2와 선형 폴리펩티드 스페이서 사이에 위치하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 34

제27항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서가 IL-12와 콜라겐 결합 도메인 사이에 위치하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 35

제33항 내지 제34항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2의 N-말단이 콜라겐 결합 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 36

제35항에 있어서, IL-2의 N-말단이 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 37

제33항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인의 N-말단이 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 38

제37항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인의 N-말단이 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 39

제33항 내지 제38항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단이 IL-12의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 40

제39항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단이 링커에 의해 IL-12의 C-말단에 작동가능하게 연결된 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 41

제11항, 제13항, 제15항, 제19항, 제21항, 제23항, 제28항, 제30항, 제32항, 제36항, 제38항 및 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 중 하나 이상이 동일한 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 42

제11항, 제13항, 제15항, 제19항, 제21항, 제23항, 제28항, 제30항, 제32항, 제36항, 제38항 및 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 링커 중 하나 이상이 상이한 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 43

제1항에 있어서, IL-12가 C 말단에 있고, 단백질의 N 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질이 선형인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 44

제1항에 있어서, IL-12가 N 말단에 있고, 단백질의 C 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질이 선형인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 45

제1항에 있어서, IL-12가 C 말단에 있고, 단백질의 N 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질이 선형인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 46

제1항에 있어서, IL-12가 N 말단에 있고, 단백질의 C 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질이 선형인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 제2 선형 폴리펩티드 스페이서를 추가로 포함하는 면역조절성 융합 단백질.

청구항 48

제47항에 있어서, IL-12가 N 말단에 있고, 단백질의 C 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 제2 선형 폴리

펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 제1 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질이 선형인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 49

제47항에 있어서, IL-12가 C 말단에 있고, 단백질의 N 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 제2 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 제1 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질이 선형인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 50

제43항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 연속 사슬인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 51

제43항 내지 제50항 중 어느 한 항에 있어서, 융합 단백질이 연속 폴리펩티드 사슬인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인이

(i) 루미칸을 포함하는 소형 류신 풍부 프로테오글리칸(SLRP) 패밀리의 인간 프로테오글리칸 클래스 II 멤버로부터의 류신 풍부 반복부; 또는

(ii) LAIR1 및 LAIR2로부터 선택된 Ig 유사 도메인을 갖는 인간 I형 당단백질

을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 53

제52항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인이 루미칸을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 54

제53항에 있어서, 루미칸이 서열번호 11에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%의 서열 동일성을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 55

제52항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인이 LAIR 1을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 56

제55항에 있어서, LAIR1이 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%의 서열 동일성을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 57

제55항에 있어서, LAIR1이 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%의 동일성을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 58

제52항에 있어서, 콜라겐 결합 도메인이 LAIR 2를 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 59

제58항에 있어서, LAIR2가 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%의 동일성을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 60

제1항 내지 제59항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2가 인간 IL-2를 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 61

제1항 내지 제60항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2가 인간 야생형 IL-2를 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 62

제1항 내지 제61항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2가 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%의 서열 동일성을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 63

제1항 내지 제62항 중 어느 한 항에 있어서, IL-2가 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%의 서열 동일성을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 64

제1항 내지 제63항 중 어느 한 항에 있어서, IL-12가 인간 IL-12를 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 65

제1항 내지 제64항 중 어느 한 항에 있어서, IL-12가 인간 야생형 IL-12를 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 66

제1항 내지 제65항 중 어느 한 항에 있어서, IL-12가 서열번호 5 또는 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%의 서열 동일성을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 67

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서가 알부민인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 68

제1항 내지 제66항 중 어느 한 항에 있어서, 선형 폴리펩티드 스페이서가 알부민 결합 도메인인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 69

제67항에 있어서, 알부민이 인간 알부민을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 70

제67항에 있어서, 알부민이 인간 혈청 알부민을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 71

제67항에 있어서, 알부민이 서열번호 16 내지 18에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%의 서열 동일성을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 72

제68항에 있어서, 알부민 결합 도메인이 서열번호 19에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%의 서열 동일성을 포함하는 것인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 73

제1항 내지 제72항 중 어느 한 항에 있어서, 분자량이 적어도 100 내지 1000 kDa인 면역조절성 융합 단백질.

청구항 74

제1항 내지 제73항 중 어느 한 항의 면역조절성 융합 단백질 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 75

제74항의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 면역 세포에 의한 반응을 활성화하거나 향상시키거나 촉진하거나 대상체에서 면역 세포에 의한 반응을 억제하거나 감소시키거나 저해하는 방법.

청구항 76

제74항의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하거나 종양 성장을 감소시키거나 억제하는 방법.

청구항 77

제76항에 있어서, 대상체가 적어도 하나의 종양을 갖는 것인 방법.

청구항 78

제77항에 있어서, 조성물이 적어도 하나의 종양에 대해 종양내(i.tu) 또는 종양주위(peri.tu)에 투여되는 것인 방법.

청구항 79

제78항에 있어서, 조성물이 주사에 의해 투여되는 것인 방법.

청구항 80

제77항 내지 제79항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 종양 크기가 감소되거나 참조 표준과 실질적으로 동일한 것인 방법.

청구항 81

제80항에 있어서, 참조 표준이 투여 전 종양의 크기인 방법.

청구항 82

제75항 내지 제81항 중 어느 한 항에 있어서, 조성물이 24시간 초과의 종양내 체류 $t_{1/2}$를 갖는 것인 방법.

청구항 83

제78항에 있어서, 종양내 주사 12시간 후에 주사된 용량의 25% 미만이 혈청에서 검출되는 것인 방법.

청구항 84

제77항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 종양이 간질 CD8+ 세포독성 T 세포(CTL)≤50개 세포/㎟를 갖는 것인 방법.

청구항 85

제77항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 종양이 간질 CD8+ 세포독성 T 세포(CTL)≥50개 세포/㎟ 및 상피내 구획 CD8+ 세포독성 T 세포(CTL)≤500개 세포/㎟를 갖는 것인 방법.

청구항 86

제77항 내지 제83항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 종양이 상피내 구획 CD8+ 세포독성 T 세포(CTL)≥500개 세포/㎟를 갖는 것인 방법.

청구항 87

제75항 내지 제86항 중 어느 한 항에 있어서, 방법이 대상체에서 사이토카인 방출 증후군을 유발하지 않는 것인 방법.

청구항 88

제75항 내지 제87항 중 어느 한 항에 있어서, 대상체가 4등급 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않는 것인 방법.

청구항 89

대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 암을 치료하는 방법으로서, 상기 방법이 이를 필요로 하는 대상체에게 제74항의 약학적 조성물의 유효량, 및 (i) 종양 항원-표적화 항체, (ii) 암 백신, (iii) 면역 체크포인트 억제제 또는 (iv) 입양 세포 치료제를 포함하는 제2 조성물의 유효량을 투여하여, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 암을 치료하는 단계를 포함하는 것인 방법.

청구항 90

제89항에 있어서, 종양 항원이 종양 관련 항원(TAA), 종양 특이적 항원(TSA) 또는 종양 신생항원이고/이거나 종양 항원 표적화 항체가 인간 HER-2/neu, EGFR, VEGFR, CD20, CD33, CD38 또는 이의 항원 결합 단편에 특이적으로 결합하는 것인 방법.

청구항 91

제89항에 있어서, 암 백신이, 하나 이상의 종양 관련 항원을 포함하는 펩티드, 또는 종양 항원으로 시험관내에서 면역화되고 대상체에게 투여되는 세포 집단인 방법.

청구항 92

제89항에 있어서, 면역 체크포인트 억제제가, PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3 또는 TIM3에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편인 방법.

청구항 93

제89항에 있어서, 면역 효과기 세포가, 종양 항원에 결합하는 키메라 항원 수용체(CAR) 분자를 포함하는 것인 방법.

청구항 94

(i) IL-2;

(ii) IL-12;

(iii) LAIR2 콜라겐 결합 도메인으로서, 상기 LAIR2가 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80%의 동일성을 포함하는 것인 LAIR2 콜라겐 결합 도메인; 및

(iv) 알부민으로서, 서열번호 16 내지 18에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80%의 서열 동일성을 포함하는 알부민

을 포함하는 면역조절성 융합 단백질.

발명의 설명

기 술 분 야

배 경 기 술

[0001] **관련 출원에 대한 상호 참조**

[0002] 본 출원은 2020년 12월 18일에 출원된 미국 가특허 출원 제63/127,995호의 이익 및 우선권을 주장하며, 이의 개

시내용은 모든 목적을 위해 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0003] **배경기술**

[0004] 면역요법은 소수의 환자에서 지속적인 치료 반응으로 종양학을 전환시켰지만, 면역 관련 이상반응(immune-related adverse event: irAE)은 이의 가장 광범위한 적용을 제한한다(Michot et al. 2016, Eur J Cancer, 54: 139-148). 비종양의 건강한 조직을 남겨두면서, 가장 강력한 면역 활성화 사건을 종양 조직으로 제한하는 것이 요망된다. 다양한 종양 국재화 접근법이 제안되었다: 면역조절제를 면역사이토카인 내의 종양-표적화 모듈에 연결하는 것(Hutmacher and Neri 2018, Adv Drug Deliv Rev); 제제 활성을 종양 국재화된 단백질분해적 활성화를 이용하여 전신적으로 차폐하는 것(Thomas and Daugherty 2009, Protein Sci 18:2053-2059); 제제의 종양내 주사(Singh and Overwijk 2015, Nat Commun 8:1447; Ager et al. 2017, Cancer Immunol Res 5:676-684; Bommareddy et al. 2017, Cancer J 23:40-47; Milling et al. 2017, Adv Drug Deliv Rev 114:79-101; Singh et al. 2017, Nat Commun 8:1447; Sagiv-Barfi et al. 2018, Sci Transl Med 10:eaan4488); 제제를 포착하기 위한 고체 생체물질의 종양주위 주사(Park et al. 2018, Sci Transl Med, 10:eaar1916); 고체 입자에의 접합(Kwong et al. 2013, Cancer Res 73:1547-1558) 또는 종양 세포외 매트릭스에의 제제의 일부 비특이적 점착을 유도하기 위한 염기성 하전된 펩티드의 접합(Ishihara et al. 2017, Sci Transl Med 9:eaan0401; Ishihara et al. 2018, Mol Cancer Ther 17:2399-2411). 관련되지만 별개의 접근법은 조직에서 성장 인자를 국재화하여 조직 재생을 유도하는 것이다(Nishi et al. 1998, Proc Natl Acad Sci 95:7018-7023; Martino et al. 2014, Science 343:885-888; Mitchell et al. 2016, Acta Biomater 30:1-12).

[0005] 상기 현재의 접근법 각각에는 상당한 문제점이 존재한다. 면역사이토카인은 면역 세포를 면역조절제에 전신적으로 노출시킨다(Tzeng et al. 2015, Proc Natl Acad Sci 112:3320-3325). 차폐제는 표적 조직 외부에서 비차폐될 수 있으며, 차폐제는 제조 및 면역원성을 복잡하게 할 수 있다. 종양내 주사는 종종 종양 구획 외부로의 급속한 확산을 야기한다. 무작위 부위에서의 펩티드의 접합은 재현하기가 어렵고, 특이적 활성에 부정적으로 영향을 미칠 수 있고, 종양 출구를 완전히 방지하지 않으며, 무작위 접합 방법의 이질성 생성물로 인해 상당한 CMC 문제를 생성한다.

[0006] 따라서, 전신 독성을 방지하면서 종양-국재화를 촉진하고 효능을 증가시키는 신규한 면역요법 접근법에 대한 필요가 남아 있다.

발명의 내용

[0007] 암을 치료하기 위한 화합물, 조성물 및 방법이 본원에서 기재된다. 상기 화합물은 IL-2, IL-12, 콜라겐 결합 도메인 및 선형 폴리펩티드 스페이서 각각을 포함하는 융합 단백질을 포함한다. 대상체에게 투여될 때, 상기 화합물은 종양에서 유리한 체류 시간을 가지며 일부 실시양태에서 허용되는 독성 및 향상된 치료 지수를 갖는 치료를 제공할 수 있다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 종양에서 콜라겐에 결합하여 연장된 기간 동안 종양에서 화합물의 국재화를 유지한다.

[0008] (i) IL-2; (ii) IL-12; (iii) 콜라겐 결합 도메인 및 (iv) 선형 폴리펩티드 스페이서를 포함하는 면역조절성 융합 단백질이 본원에서 개시된다.

[0009] 다양한 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 선형이다. 다양한 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 연속 사슬이다. 다양한 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 연속 폴리펩티드 사슬이다.

[0010] 다양한 실시양태에서, IL-2는 면역조절성 융합 단백질의 N-말단에 있다. 다양한 실시양태에서, IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 C-말단에 있다. 다양한 실시양태에서, IL-2는 면역조절성 융합 단백질의 N-말단에 있고 IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 C-말단에 있다.

[0011] 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 IL-2와 콜라겐 결합 도메인 사이에 위치한다. 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 IL-12와 선형 폴리펩티드 스페이서 사이에 위치한다.

[0012] 다양한 실시양태에서, IL-2의 C-말단은 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, IL-2의 C-말단은 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0013] 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단은 콜라겐 결합 도메인의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단은 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인의 N-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0014] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인의 C-말단은 IL-12의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인의 C-말단은 링커에 의해 IL-12의 N-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0015] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 IL-2와 선형 폴리펩티드 스페이서 사이에 위치한다. 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 IL-12와 콜라겐 결합 도메인 사이에 위치한다. 다양한 실시양태에서, IL-2의 C-말단은 콜라겐 결합 도메인의 N-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0016] 다양한 실시양태에서, IL-2의 C-말단은 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인의 C-말단은 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0017] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인의 C-말단은 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단은 IL-12의 N-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단은 링커에 의해 IL-12의 N-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0018] 다양한 실시양태에서, IL-2는 면역조절성 융합 단백질의 C-말단에 있다. 다양한 실시양태에서, IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 N-말단에 있다. 다양한 실시양태에서, IL-2는 C-말단에 있고 IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 N-말단에 있다.

[0019] 다양한 실시양태에서, IL-2의 N-말단은 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, IL-2의 N-말단은 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0020] 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단은 콜라겐 결합 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단은 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0021] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인의 N-말단은 IL-12의 C-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인의 N-말단은 링커에 의해 IL-12의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0022] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 IL-2와 선형 폴리펩티드 스페이서 사이에 위치한다. 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 IL-12와 콜라겐 결합 도메인 사이에 위치한다.

[0023] 다양한 실시양태에서, IL-2의 N-말단은 콜라겐 결합 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, IL-2의 N-말단은 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0024] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인의 N-말단은 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인의 N-말단은 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0025] 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단은 IL-12의 C-말단에 작동가능하게 연결된다. 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서의 N-말단은 링커에 의해 IL-12의 C-말단에 작동가능하게 연결된다.

[0026] 다양한 실시양태에서, 링커 중 하나 이상은 동일하다. 다양한 실시양태에서, 링커 중 하나 이상은 상이하다.

[0027] 다양한 실시양태에서, IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 C 말단에 있고, 단백질의 N 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질은 선형이다.

[0028] 다양한 실시양태에서, IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 N 말단에 있고, 단백질의 C 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질은 선형이다.

[0029] 다양한 실시양태에서, IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 C 말단에 있고, 단백질의 N 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질은 선형이다.

[0030] 다양한 실시양태에서, IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 N 말단에 있고, 단백질의 C 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질은 선형이다.

[0031] 다양한 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 제2 선형 폴리펩티드 스페이서를 추가로 포함한다.

[0032] 다양한 실시양태에서, IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 N 말단에 있고, 단백질의 C 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 제2 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 제1 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질은 선형이다.

[0033] 다양한 실시양태에서, IL-12는 면역조절성 융합 단백질의 C 말단에 있고, 단백질의 N 말단에 있는 IL-2에 작동가능하게 연결된 제2 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 제1 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결되고, 여기서 상기 단백질은 선형이다.

[0034] 다양한 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질 연속 사슬이다. 다양한 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 연속 폴리펩티드 사슬이다.

[0035] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 (i) 루미칸을 포함하는 소형 류신 풍부 프로테오글리칸(SLRP) 패밀리의 인간 프로테오글리칸 클래스 II 멤버로부터의 류신 풍부 반복부; 또는 (ii) LAIR1 및 LAIR2로부터 선택된 Ig 유사 도메인을 갖는 인간 I형 당단백질을 포함한다.

[0036] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 루미칸을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 루미칸은 서열번호 11에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성을 포함한다.

[0037] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 LAIR 1을 포함한다. 다양한 실시양태에서, LAIR1은 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성을 포함한다. 다양한 실시양태에서, LAIR1은 서열번호 14에 기재된 아미노산에 대해 적어도 80% 동일성을 포함한다.

[0038] 다양한 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 LAIR 2를 포함한다. 다양한 실시양태에서, LAIR2는 서열번호 15에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일성을 포함한다.

[0039] 다양한 실시양태에서, IL-2는 인간 IL-2를 포함한다. 다양한 실시양태에서, IL-2는 인간 야생형 IL-2를 포함한다. 다양한 실시양태에서, IL-2는 서열번호 1에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성을 포함한다. 다양한 실시양태에서, IL-2는 서열번호 2에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성을 포함한다.

[0040] 다양한 실시양태에서, IL-12는 인간 IL-12를 포함한다. 다양한 실시양태에서, IL-12는 인간 야생형 IL-12를 포함한다. 다양한 실시양태에서, IL-12는 서열번호 5에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성을 포함한다. 다양한 실시양태에서, IL-12는 서열번호 6에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성을 포함한다.

[0041] 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 알부민이다. 다양한 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 알부민 결합 도메인이다. 다양한 실시양태에서, 알부민은 인간 알부민을 포함한다.

[0042] 다양한 실시양태에서, 알부민은 서열번호 16 내지 18에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성을 포함한다. 다양한 실시양태에서, 알부민 결합 도메인은 서열번호 19에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성을 포함한다.

[0043] 다양한 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질 분자량은 적어도 약 100 내지 1000 kDa이다.

[0044] 추가로, 개시된 면역조절성 융합 단백질 중 어느 하나의 면역조절성 융합 단백질 및 약학적으로 허용되는 담체를 포함하는 약학적 조성물이 본원에서 개시된다.

[0045] 추가로, 본원에 개시된 약학적 조성물 중 어느 하나의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 대상체에서 면역 세포에 의한 반응을 활성화하거나 향상시키거나 촉진하거나 대상체에서 면역 세포에 의한 반응을 억제하거나 감소시키거나 저해하는 방법이 본원에서 개시된다.

[0046] 추가로, 본원에 개시된 약학적 조성물 중 어느 하나의 약학적 조성물의 유효량을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 단계를 포함하는, 암을 치료하거나 종양 성장을 감소시키거나 억제하는 방법이 본원에서 개시된다.

[0047] 다양한 실시양태에서, 대상체는 적어도 하나의 종양을 갖는다. 다양한 실시양태에서, 조성물은 적어도 하나의 종양에 종양내(i.tu) 또는 종양주위(peri.tu)로 투여된다. 다양한 실시양태에서, 적어도 하나의 종양 크기는 감소되거나 참조 표준과 실질적으로 동일하다. 다양한 실시양태에서, 참조 표준은 투여 전 종양의 크기이다.

[0048] 다양한 실시양태에서, 조성물은 주사에 의해 투여된다.

[0049] 다양한 실시양태에서, 조성물은 24시간 초과의 종양내 체류 $t_{1/2}$를 갖는다.

[0050] 다양한 실시양태에서, 종양내 주사한지 12시간 후에 주사된 용량의 25% 미만이 혈청에서 검출된다.

[0051] 다양한 실시양태에서, 적어도 하나의 종양은 간질 CD8+ 세포독성 T 세포(CTL)≤50개 세포/mm2를 갖는다. 다양한 실시양태에서, 적어도 하나의 종양은 간질 CD8+ 세포독성 T 세포(CTL)≥50개 세포/mm2 및 상피내 구획 CD8+ 세포독성 T 세포(CTL)≤500개 세포/mm2를 갖는다. 다양한 실시양태에서, 적어도 하나의 종양은 상피내 구획 CD8+ 세포독성 T 세포(CTL)≥500개 세포/mm2를 갖는다.

[0052] 다양한 실시양태에서, 상기 방법은 대상체에서 사이토카인 방출 증후군을 일으키지 않는다. 다양한 실시양태에서, 대상체는 4등급 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않는다.

[0053] 추가로, 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 암을 치료하는 방법이 추가로 본원에 개시되며, 상기 방법은 이를 필요로 하는 대상체에게 본원에 개시된 약학적 조성물 중 어느 하나의 약학적 조성물의 유효량 및 (i) 종양 항원-표적화 항체, (ii) 암 백신, (iii) 면역 체크포인트 억제제, 또는 (iv) 입양 세포 치료제를 포함하는 제2 조성물의 유효량을 투여함으로써 대상체에서 종양 성장을 감소시키거나 억제하거나 암을 치료하는 단계를 포함한다.

[0054] 다양한 실시양태에서, 종양 항원은 종양 관련 항원(TAA), 종양 특이적 항원(TSA) 또는 종양 신생항원이고/이거나 여기서 종양 항원-표적화 항체는 인간 HER-2/neu, EGFR, VEGFR, CD20, CD33, CD38 또는 이의 항원 결합 단편에 특이적으로 결합한다. 다양한 실시양태에서, 암 백신은 하나 이상의 종양 관련 항원을 포함하는 펩티드, 또는 종양 항원으로 시험관내에서 면역화되고 대상체에게 투여되는 세포 집단이다. 다양한 실시양태에서, 면역 체크포인트 억제제는 PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3 또는 TIM3에 결합하는 항체 또는 이의 항원 결합 단편이다. 다양한 실시양태에서, 면역 이펙터 세포는 종양 항원에 결합하는 키메라 항원 수용체(CAR) 분자를 포함한다.

[0055] 특정 양상에서, IL-2; IL-12; LAIR2 콜라겐 결합 도메인으로서, 상기 LAIR2가 서열번호 5에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 80% 동일성을 포함하는 것인 LAIR2 콜라겐 결합 도메인; 및 알부민으로서, 서열번호 16 내지 18에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 약 80% 서열 동일성을 포함하는 알부민을 포함하는 면역조절성 융합 단백질이 본원에서 기재된다.

도면의 간단한 설명

[0056] **도 1**은 IL-12, 콜라겐 결합 도메인, 알부민 및 IL-2를 포함하는 예시적인 이작용성 선형 융합 콜라겐 국재화된 면역조절성 작제물(construct)을 예시한다.

도 2a 내지 2f는 NiNTA 수지로 정제되고 분석적 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 사용하여 생성물 품질에 대해 평가된 재조합 단백질을 나타내는 그래프이다. **도 2a**는 12-MSA-Lum-MSA-2 작제물의 SEC 프로파일을 도시한다(HMW = 19%; 주요 = 79%; LMW = 2%). **도 2b**는 12-Lum-MSA-2 작제물의 SEC 프로파일을 나타낸다(HMW = 9%; 주요 = 90%; LMW = 1%). **도 2c**는 12-MSA-Lum-2 작제물의 SEC 프로파일을 도시한다(HMW = 34%; 주요 = 64%; LMW = 2%). **도 2d**는 12-MSA-LAIR-MSA-2 작제물의 SEC 프로파일을 도시한다(HMW = 11%; 주요 = 89%; LMW = 0%). **도 2e**는 12-LAIR-MSA-2 작제물의 SEC 프로파일을 도시한다(HMW = 11%; 주요 = 89%; LMW = 1%). **도 2f**는 12-MSA-LAIR-2 작제물의 SEC 프로파일을 도시한다(HMW = 16%; 주요 = 84%; LMW = 0%).

도 3은 다양한 작제물의 생산 수율 및 생성물 품질을 나타내는 막대 그래프이다. 생산 수율 및 생성물 품질(주요 피크의 백분율)은 단일 MSA만이 작제물에 존재하고 이러한 MSA가 콜라겐 결합 도메인(루미칸 또는 LAIR)과 IL-2 사이에 위치할 때 가장 높다.

도 4a 내지 4b는 농도의 함수로서 콜라겐에 대한 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 융합 면역조절성 작제물의 결합을 나타내는 그래프이다. 결합은 ELISA에 의해 결정되었다. **도 4a**는 LAIR를 포함하는 작제물(예를 들어, 12-MSA-LAIR-MSA-2 작제물)이 루미칸을 포함하는 작제물(예를 들어, 12-MSA-Lum-MSA-2 작제물)과 비교하여 콜라겐에 대한 더 높은 친화도 결합을 달성하였다는 것을 도시한다. 또한, MSA와 IL-2 사이에 루미칸을 배치하는 것(예를 들어, 12-MSA-Lum-2 작제물)은 MSA와 IL-2 사이에 루미칸을 배치하는 것보다 콜라겐에 대한 더 높은 친화도 결합을 가능하게 하였다. **도 4b**는 각각 LAIR와 IL-2 사이의 상이한 스페이서, MSA, ABD, 및 MSA_Mut1-2를 포함하는, LAIR를 포함하는 3가지 작제물이 필적할 만한 수준의 콜라겐 결합을 달성하였다는 것을 도시한다. MSA_Mut1-2는 FcRn 결합을 제거하는 H464Q 돌연변이를 포함한다.

도 5a 내지 5b는 다양한 작제물의 IL-2 사이토카인 활성이 콜라겐의 존재 하에 유지된다는 것을 나타내는 그래프이다. IL-2 생물활성은 (1) IL-2 단독, (2) IL-12 단독, (3) 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-2 일작용성 선형 작제물과 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-12 일작용성 선형 작제물의 조합 및 (4) 각각 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 2가지 이작용성 선형 작제물: 12-Lum-MSA-2 및 12-LAIR-MSA-2에 대해 측정되었다. **도 5a**는 정상 조직 배양 플레이트 상의 작제물의 흡광도 판독값을 도시한다. **도 5b**는 콜라겐 I(Corning) 코팅된 플레이트 상의 작제물의 흡광도 판독값을 도시한다.

도 5c 내지 5d는 다양한 작제물의 IL-2 사이토카인 활성이 콜라겐의 존재 하에 유지된다는 것을 나타내는 그래프이다. IL-2 생물활성은 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 3가지 이작용성 선형 작제물: (1) 12-LAIR-MSA-2, (2) 12-LAIR-MSA-2 및 (3) FcRn 결합을 제거하는 H464Q 돌연변이를 포함하는 12-LAIR-MSA_H464Q-2에 대해 측정되었다. **도 5c**는 정상 조직 배양 플레이트 상의 작제물의 흡광도 판독값을 도시한다. **도 5d**는 콜라겐 I(Corning) 코팅된 플레이트 상의 작제물의 흡광도 판독값을 도시한다.

도 6a 내지 6b는 다양한 작제물의 IL-12 활성이 콜라겐의 존재 하에 유지됨을 나타내는 그래프이다. IL-12 생물활성은 (1) IL-2 단독, (2) IL-12 단독, (3) 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-2 일작용성 선형 작제물과 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-12 일작용성 작제물의 조합 및 (4) 각각 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 2가지 이작용성 선형 작제물: 12-Lum-MSA-2 및 12-LAIR-MSA-2에 대해 측정되었다. **도 6a**는 정상 조직 배양 플레이트 상의 작제물의 흡광도 판독값을 도시한다. **도 6b**는 콜라겐 I(Corning) 코팅된 플레이트 상의 작제물의 흡광도 판독값을 도시한다.

도 7a는 B16F10 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 100 pmol의 (1) PBS, (2) MSA를 포함하는 IL-2 일작용성 선형 작제물(MSA-2)과 MSA를 포함하는 IL-12 일작용성 선형 작제물(12-MSA)의 조합, (3) MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-2 일작용성 선형 작제물(LAIR-MSA-2)과 MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-12 일작용성 선형 작제물(12-MSA-LAIR)의 조합, (4) MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물 12-Lum-MSA-2 및 (5) MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물 12-LAIR-MSA-2의 종양내 주사로 처리된 C57BL/6 마우스의 종양 체적 성장을 나타내는 종양 성장 곡선(시간 경과에 따른 평균 종양 체적)의 그래프이다.

도 7b는 B16F10 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 100 pmol의 (1) PBS, (2) MSA를 포함하는 IL-2 일작용성 선형 작제물(MSA-2)과 MSA를 포함하는 IL-12 일작용성 선형 작제물(12-MSA)의 조합, (3) MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-2 일작용성 선형 작제물(LAIR-MSA-2)과 MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-12 일작용성 선형 작제물(12-MSA-LAIR)의 조합, (4) MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물 12-Lum-MSA-2 및 (5) MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물 12-LAIR-MSA-2의 종양내 주사로 처리된 C57BL/6 마우스의 체중 변화 퍼센트를 나타내는 그래프이다.

도 8a 내지 8b는 C57BL/6 마우스의 이중 옆구리 접종된 피하 B16F10 흑색종 동계 모델에서, MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물 12-LAIR-MSA-2의 용량-반응 치료 효능을 나타내는 종양 성장 곡선(시간 경과에 따른 평균 종양 체적)의 그래프이다. 테스트된 모든 용량 수준에서 이작용성 선형 작제물 12-LAIR-MSA-2는 처리된 종양(**도 8a**) 및 미처리 종양(**도 8b**) 둘 다에서 유의하게 종양 성장 억제를 달성하여 압스코팔 효과(abscopal effect)를 입증하였다.

도 9a 내지 9c는 B16F10 마우스 모델에서 다양한 이작용성 작제물의 효능 및 독성을 도시한다. C57BL/6 마우스에 B16F10 세포를 접종하고 400 pmol의 (1) PBS, (2) 12-LAIR-MSA-2, (3) 12-LAIR-MSA_H464Q-2, (4) 12-LAIR-ABD-2 및 (5) 12-Lum-MSA-2의 종양내 주사로 처리하였다. **도 9a**는 테스트된 모든 이작용성 작제물이 PBS 대조군과 비교하여 유의한 종양 성장 억제를 달성하였음을 나타내는 종양 성장 곡선(시간 경과에 따른 평균 종양 체적)의 그래프이다. **도 9b**는 PBS 대조군과 비교하여 이작용성 작제물의 종양내 주사로 처리된 동물의 연장된 생존을 나타내는 생존 그래프이다. **도 9c**는 테스트된 모든 이작용성 작제물이 체중 감소의 결여로 반영된 양호한 안전성 프로파일을 입증하였음을 나타내는 체중 변화 퍼센트의 그래프이다.

도 10a 내지 10c는 체크포인트 억제제 항-PD1 또는 항-CTLA와 조합된 12-LAIR-MSA-2의 효능 및 독성을 도시한다. C57BL/6 마우스에 B16F10 세포를 접종하고 표시된 바와 같이 PBS 또는 400 pmol의 12-LAIR-MSA-2의 종양내(IT) 주사 및 이소타입 대조군(래트 IgG2a), 항-PD1(클론 RMP1-14) 또는 항-CTLA4(9D9)의 복강내(IP) 주사로 처리하였다. **도 10a 내지 10b**는 항-PD1 또는 항-CTLA4 단독으로의 처리가 종양 성장 억제를 달성하지 않았고, 이작용성 작제물 12-LAIR-MSA-2 단독으로의 처리가 유의한 종양 성장 억제를 초래하였고, 12-LAIR-MSA-2의 항종양 활성이 항-PD1 또는 항-CTLA4와의 조합에 의해 더욱 향상되었음을 도시한다. **도 10c**는 항-PD1 또는 항-

CTLA4를 이작용성 작제물 12-LAIR-MSA-2에 첨가하는 것이 12-LAIR-MSA-2 단독으로의 처리와 비교하여 추가적인 체중 감소를 초래하지 않았음을 도시한다.

도 11a는 MC38 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 PBS 또는 12-LAIR-MSA-2의 종양내 주사로 처리된 C57BL/6 마우스의 종양 체적 성장을 나타내는 종양 성장 곡선(시간 경과에 따른 평균 종양 체적)의 그래프이다.

도 11b는 MC38 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 PBS 또는 12-LAIR-MSA-2의 종양내 주사로 처리된 C57BL/6 마우스의 체중 변화 퍼센트를 나타내는 그래프이다.

도 12a는 MC38 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 표시된 용량의 테스트 품목(PBS, 12-LAIR-MSA-2, 12-LAIR-ABD-2 및 12-Lum-MSA-2)의 종양내 주사로 처리된 C57BL/6 마우스의 종양 체적 성장을 나타내는 종양 성장 곡선(시간 경과에 따른 평균 종양 체적)의 그래프이다. 마우스는 표시된 경우 3주 동안 이소타입 대조군(래트 IgG2a) 또는 항-PD1(클론 RMP1-14) BIW의 복강내 주사로 처리하였다.

도 12b는 MC38 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 표시된 용량의 테스트 품목(PBS, 12-LAIR-MSA-2, 12-LAIR-ABD-2 및 12-Lum-MSA-2)의 종양내 주사로 처리된 C57BL/6 마우스의 체중 변화 퍼센트를 나타내는 그래프이다. 마우스는 표시된 경우 3주 동안 이소타입 대조군(래트 IgG2a) 또는 항-PD1(클론 RMP1-14) BIW의 복강내 주사로 처리하였다.

도 13a는 CT6 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 PBS 또는 12-LAIR-MSA-2의 종양내 주사로 처리된 BALB/c 마우스의 종양 체적 성장을 나타내는 종양 성장 곡선(시간 경과에 따른 평균 종양 체적)의 그래프이다.

도 13b는 CT26 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 PBS 또는 12-LAIR-MSA-2의 종양내 주사로 처리된 BALB/c 마우스의 체중 변화 퍼센트를 나타내는 그래프이다.

도 14a는 CT26 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 표시된 용량의 테스트 품목(PBS, 12-LAIR-MSA-2, 12-LAIR-ABD-2 및 12-Lum-MSA-2)의 종양내 주사로 처리된 BALB/c 마우스의 종양 체적 성장을 나타내는 종양 성장 곡선(시간 경과에 따른 평균 종양 체적)의 그래프이다. 마우스는 표시된 경우 3주 동안 이소타입 대조군(래트 IgG2a) 또는 항-PD1(클론 RMP1-14) BIW의 복강내 주사로 처리하였다.

도 14b는 CT26 세포가 접종되고 후속적으로 0일 및 6일차에 표시된 용량의 테스트 품목(PBS, 12-LAIR-MSA-2, 12-LAIR-ABD-2 및 12-Lum-MSA-2)의 종양내 주사로 처리된 BALB/c 마우스의 체중 변화 퍼센트를 나타내는 그래프이다. 마우스는 표시된 경우 3주 동안 이소타입 대조군(래트 IgG2a) 또는 항-PD1(클론 RMP1-14) BIW의 복강내 주사로 처리하였다.

도 15a는 B16F10 세포가 우측 후방 옆구리에 접종된 C57BL/6 마우스의 혈청 중 12-LAIR-MSA-2의 수준을 나타내는 그래프이다. 접종(0일) 7일 후, 마우스를 처리군으로 무작위 배정하고(n=10), 마우스를 400 pmol의 PBS 대조군 또는 12-LAIR-MSA-2의 정맥내 또는 종양내 주사로 처리하였다. 투여 후 2시간 또는 24시간차에, 혈청 중 12-LAIR-MSA-2의 양을 측정하였다.

도 15b는 IT 또는 IV 투여에 의한 12-LAIR-MSA-2 융합 단백질 투여 후 2시간 또는 24시간차에 인터페론 감마(INF-γ)의 수준을 나타내는 그래프이다.

도 15c는 IT 또는 IV 투여에 의한 12-LAIR-MSA-2 융합 단백질 투여 후 2시간 또는 24시간차에 IP-10의 수준을 나타내는 그래프이다.

도 15d는 IT 또는 IV 투여에 의한 12-LAIR-MSA-2 융합 단백질 투여 후 2시간 또는 24시간차에 MCP-1의 수준을 나타내는 그래프이다.

도 15e는 IV 투여와 비교하여 IT 투여에 의해 12-LAIR-MSA-2 융합 단백질이 투여된 마우스에서, 생존에 의해 측정된 치료 효능을 나타내는 그래프이다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0057] 종양 제어를 위해 면역 세포 반응을 증폭시키고 조정하는 사이토카인은 다른 면역요법과 함께 강력한 상승작용을 할 수 있다. 이러한 2가지 사이토카인은 인터루킨-2(IL-2) 및 IL-12이며, 이들은 T 세포 및 자연 살해(NK) 세포를 증대시키고 자극하여 항종양 면역을 매개한다. 이들의 유망한 치료 효과에도 불구하고, 일부 실시양태에서, 용량 제한 독성은 이들 사이토카인 요법의 효능 및 임상적 전환을 억제한다.

[0058] 궁극적으로, 사이토카인의 치료 지수는 이의 효과를 건강한 조직으로부터 떨어져서 종양으로 국재화함으로써 개

선될 수 있다. 그러나, 종양에 직접 투여되더라도, 사이토카인은 빠르게 빠져나와 전신 순환계로 들어가므로 독성 및 제한된 효능 문제를 완전히 해결하지 못한다. 본원에 기재된 화합물은, 일부 실시양태에서, 종양에 주사될 때 이의 치료적 항종양 활성을 연장 및 국재화하면서 전신 전파를 모방함으로써, 안정성 프로파일을 개선하면서 효능을 개선한다. 일부 실시양태에서, 화합물은 많은 종양 유형에서 풍부하게 발현되고 존재하는 콜라겐에 결합한다.

[0059] **이작용성 선형 융합 작제물**

[0060] 콜라겐 결합 사이토카인을 고안하기 위해, IL-2와 IL-12를 콜라겐 결합 단백질을 갖는 단일 융합 단백질로 조합하였다.

[0061] 종양내로 투여될 때, 콜라겐 결합 도메인, IL-2 및 IL-12를 갖는 이작용성 선형 면역조절성 융합 단백질은 콜라겐 결합 도메인 및 IL-2를 갖는 선형 면역조절성 융합 단백질 또는 콜라겐 결합 도메인 및 IL-12를 갖는 선형 면역조절성 융합 단백질의 투여와 비교하여 감소된 전신 노출 및 개선된 치료 지수를 입증하였다. 일부 실시양태에서, 감소된 전신 노출은 감소된 독성 또는 개선된 치료 지수를 초래한다. 종양내로 투여될 때, 콜라겐 결합 도메인, IL-2 및 IL-12를 갖는 이작용성 선형 면역조절성 융합 단백질은 콜라겐 결합 도메인 및 IL-2를 갖는 면역조절성 융합 단백질 및 콜라겐 결합 도메인 및 IL-12를 갖는 면역조절성 융합 단백질의 병용 투여와 비교하여 감소된 전신 노출을 입증하였다. 일부 실시양태에서, 감소된 전신 노출은 감소된 독성 또는 개선된 치료 지수를 초래한다.

[0062] **종양내 체류**

[0063] 몇 가지 요인은 사이토카인 융합 단백질의 종양내 체류를 좌우한다: 콜라겐 결합 친화도, 콜라겐 농도, 확산 또는 대류에 의한 크기 의존적 이탈, 및 사이토카인 수용체 매개 소비. 콜라겐에 대한 친화도 및 증가된 분자량은 콜라겐 결합 융합 단백질의 종양내 체류 및 전신 분포에 기여한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐에 대한 친화도를 증가시키거나 콜라겐 결합 면역조절성 분자의 분자량을 증가시키는 것은 종양내 체류를 증가시키고 전신 분포를 감소시킴으로써 대상체에게 투여된 면역조절성 융합 단백질을 포함하는 조성물의 치료 효과를 제공할 것이다.

[0064] 따라서, 일부 실시양태에서, 특정 콜라겐 풍부 종양 내에서 더 큰 체류를 유도하는, 콜라겐에 대한 특이적 친화도를 갖는 도메인에 대한 면역조절성 융합이 본원에서 제공된다. 본원에 기재된 일부 양상에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하고, 여기서 상기 콜라겐 결합 도메인은 대상체에서 종양내 투여 후 종양 체류를 증가시키고 IL-2 및 IL-12에 대한 전신 노출을 감소시킴으로써 치료 관련 독성을 감소시킨다.

[0065] 문맥상 달리 나타내지 않는 한, 본원에 기재된 다양한 특징은 임의의 조합으로 사용될 수 있다는 것이 구체적으로 의도된다. 또한 일부 실시양태에서, 본원에 기재된 임의의 특징 또는 특징들의 조합은 제외되거나 생략될 수 있다. 예시하기 위해, 본 명세서에서 복합체가 성분 A, B 및 C를 포함한다고 진술되는 경우, A, B 또는 C 중 임의의 것 또는 이들의 조합은 단일 또는 임의의 조합으로 생략되고 포기될 수 있는 것으로 의도된다.

[0066] **정의**

[0067] 본원에서 사용되는 바와 같이, 하기 단어 및 어구는 일반적으로 이들이 사용되는 문맥이 달리 나타내는 정도를 제외하고는 하기에 기재된 의미를 갖도록 의도된다.

[0068] 본원 및 청구범위에서 사용될 때, 단수형 "a", "an" 및 "the"는 문맥상 달리 분명하게 나타내지 않는 한 복수의 지시대상을 포함한다는 것을 유의해야 한다.

[0069] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "및/또는"은 연관된 열거된 항목 중 하나 이상의 임의의 및 모든 가능한 조합뿐만 아니라 대안("또는")으로 해석될 때 조합의 결여를 의미하고 이를 포함한다. 또한, 본원에 기재된 임의의 특징 또는 특징들의 조합은 제외되거나 생략될 수 있다.

[0070] 화합물 또는 제제의 양, 용량, 시간, 온도 등과 같은 측정가능한 값을 언급할 때 본원에서 사용되는 용어 "약"은 특정된 양의 ±10%, ±5%, ±1%, ±0.5% 또는 심지어 ±0.1%의 변동을 포함하는 것을 의미한다.

[0071] 용어 "폴리펩티드", "단백질" 또는 "펩티드"는 이의 길이 또는 번역 후 변형(예를 들어, 글리코실화 또는 인산화)에 관계없이 아미노산 잔기의 임의의 사슬을 지칭한다.

[0072] 본원에서 사용되는 용어 "융합 단백질"은 2개 이상의 요소, 성분 또는 도메인 및/또는 폴리펩티드를 연결하여 더 큰 폴리펩티드를 생성함으로써 생성되는 단백질을 지칭한다. 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "연결된",

"작동가능하게 연결된", "융합된" 또는 "융합"은 상호교환적으로 사용되며, 융합 단백질 내의 2개 이상의 요소, 성분, 도메인 및/또는 폴리펩티드를 함께 연결하여 적어도 하나의 요소, 성분, 도메인 및/또는 폴리펩티드가 자연 상태에서 및/또는 결합 없이 발현될 때와 같이 융합 단백질에서 발현될 때 생물학적 기능 또는 세포 활성의 적어도 일부를 갖도록 하는 것을 지칭한다. 2개 이상의 요소 또는 성분 또는 도메인을 함께 연결하는 것은 화학적 접합, 비공유 복합체 형성 또는 재조합 수단을 포함하는 당업계에 공지된 어떠한 수단에 의해서도 수행될 수 있다. 화학적 접합 방법(예를 들어, 이종이작용성 가교결합제 사용)은 당업계에 공지되어 있다. 따라서, 요소, 성분, 도메인 및/또는 폴리펩티드는 공유 결합(예를 들어, 펩티드 결합) 또는 비공유 결합에 의해 연결될 수 있다. 요소, 성분, 도메인 및/또는 폴리펩티드는 번역 동안 또는 번역 후에 리보솜에서의 펩티드 결합 형성에 의해 연결될 수 있다.

[0073] 달리 정의되지 않는 한, 본원에서 사용되는 모든 기술 및 과학 용어는 당업자가 통상적으로 이해하는 것과 동일한 의미를 갖는다. 본원의 설명에서 사용된 용어는 단지 특정 실시양태를 설명하기 위한 것이며 제한하려는 의도가 아니다.

[0074] **면역조절성 융합 단백질**

[0075] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "면역조절성 융합 단백질"은 IL-2 및 IL-12에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 폴리펩티드를 지칭한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 선형 폴리펩티드 스페이서에 의해 IL-2 및 IL-12에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 선형 폴리펩티드 스페이서에 의해 IL-2 및 IL-12에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 링커에 의해 IL-2 및 IL-12에 작동가능하게 연결된다.

[0076] 일부 양상에서, 본 개시내용은 IL-2 및 IL-12에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 면역조절성 융합 단백질을 제공한다. 일부 양상에서, 본 개시내용은 선형 폴리펩티드 스페이서에 의해 IL-2 및 IL-12에 작동가능하게 연결된 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 면역조절성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 링커를 추가로 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 복수의 링커를 추가로 포함한다.

[0077] **I. 콜라겐 결합 도메인**

[0078] 일부 실시양태에서, 본 개시내용은 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 면역조절성 융합 단백질을 제공한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 5-1,000kD, 약 5-100 kDa, 약 10-80 kDa, 약 20-60 kDa, 약 30-50 kDa, 또는 약 10 kDa, 약 20 kDa, 약 30 kDa, 약 40 kDa, 약 50 kDa, 약 60 kDa, 약 70 kDa, 약 80 kDa, 약 90 kDa 또는 약 100 kDa의 MW를 갖는다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 5 kDa, 약 10 kDa, 약 20 kDa, 약 30 kDa, 약 40 kDa, 약 50 kDa, 약 60 kDa, 약 70 kDa, 약 80 kDa, 약 90 kDa, 약 100 kDa, 약 150kDa, 약 200kDa, 약 300kDA, 약 400kDa, 약 500kDa, 약 600kDa, 약 700kDa, 약 800kDa, 약 900kDa 또는 약 1,000kDa이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 30 kDa이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 40 kDa이다.

[0079] 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 10-350개, 약 10-300개, 약 10-250개, 약 10-200개, 약 10-150개, 약 10-100개, 약 10-50개, 또는 약 10-20개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 10개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 15개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 20개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 30개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 40개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 50개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 60개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 70개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 80개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 90개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 100개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 120개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 150개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 200개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 250개 아미노산의 길이이다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 300개 길이의 아미노산. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 약 350개 아미노산의 길이이다.

[0080] 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 콜라겐에 결합하는 하나 이상(예를 들어, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개,

7개, 8개, 9개, 10개 이상)의 류신 풍부 반복부를 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 프로테오글리칸을 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 프로테오글리칸을 포함하고, 여기서 상기 프로테오글리칸은 데코린, 비글리칸, 테티칸, 비쿠닌, 피브로모듈린, 루미칸, 콘드로어드헤린, 케라틴, ECM2, 에피피칸, 아스포린, PRELP, 케라토칸, 오스테오어드헤린, 옵티신, 오스테오글리칸, 닉탈로핀, 츠쿠시, 포도칸, 포도칸-유사 단백질 1 베르시칸, 퍼를레칸, 니도겐, 뉴로칸, 아그레칸 및 브레비칸으로 이루어진 군으로부터 선택된다.

[0081] 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 클래스 I 소형 류신 풍부 프로테오글리칸(SLRP)을 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 클래스 II SLRP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 클래스 III SLRP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 클래스 IV SLRP를 포함한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 클래스 V SLRP를 포함한다. SLRP 클래스에 대한 추가 설명은 문헌[Schaefer & Iozzo (2008) J Biol Chem 283(31):21305-21309]에 개시되어 있으며, 이는 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0082] 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 소형 류신 풍부 프로테오글리칸(SLRP) 패밀리의 인간 프로테오글리칸 클래스 II 멤버로부터의 하나 이상의 류신 풍부 반복부를 포함한다. 일부 실시양태에서, SLRP는 루미칸, 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 케라틴, 에피피칸, 아스포린 및 오스테오글리신으로부터 선택된다.

[0083] 본원에서 사용되는 용어 "k_d"(sec^{-1})는 특정 단백질-단백질 상호작용의 해리 속도 상수를 지칭한다. 이 값은 k_{off} 값으로도 지칭된다.

[0084] 본원에서 사용되는 용어 "ka"(M^{-1} x sec^{-1})는 특정 단백질-단백질 상호작용의 결합 속도 상수를 지칭한다. 이 값은 k_{on} 값으로도 지칭된다.

[0085] 본원에서 사용되는 용어 "K_D"(M)는 특정 단백질-단백질 상호작용의 해리 평형 상수를 지칭한다. $K_D = k_d/k_a$. 일부 실시양태에서, 단백질(예를 들어, 결합 도메인)의 친화도는 2개의 단백질 간의 상호작용에 대한 K_D로 기재된다. 명료하게 하기 위해, 당업계에 공지된 바와 같이, 더 작은 K_D 값은 더 높은 친화도 상호작용을 나타내는 반면, 더 큰 K_D 값은 더 낮은 친화도 상호작용을 나타낸다.

[0086] 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은, 단백질 결합 친화도를 결정하기 위한 당업계에 공지된 적합한 방법, 예를 들어, ELISA, 표면 플라스몬 공명(BIAcore), FACS 분석 등에 의해 측정 시, 0.1 내지 1,000 nM의 K_D 값으로 콜라겐(예를 들어, 콜라겐 1형 또는 3형)에 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 당업계에 공지된 적합한 방법에 의해 결정 시 0.1-1.0 nM, 1.0-10 nM, 10-20 nM, 20-30 nM, 30-40 mM, 40-50 nM, 50-60 nM, 70-80 nM, 90-100 nM, 10-50 nM, 50-100nM, 100-1,000, 또는 1,000-10,000 nM의 결합 친화도 K_D 값으로 콜라겐에 결합한다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 당업계에 공지된 적합한 방법에 의해 결정 시 0.1-1.0 nM, 1.0-10 nM, 10-20 nM, 20-30 nM, 30-40 mM, 40-50 nM, 50-60 nM, 70-80 nM, 90-100 nM, 10-50 nM, 50-100nM, 100-1,000, 또는 1,000-10,000 nM의 결합 친화도 K_D 값으로 콜라겐에 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 반복되는 GPO 트리플렛(triplet)을 함유하는 삼량체 펩티드에 결합한다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 하이드록시프롤린 의존적 방식으로 공통 콜라겐 모티프에 결합한다.

[0087] A. 루미칸

[0088] LUM으로도 알려진 루미칸은 인간에서 12번 염색체 상의 LUM 유전자에 의해 코딩되는 세포외 매트릭스 단백질이다(Chakravarti et al., (1995) Genomics 27(3):481-488). 루미칸은 데코린, 비글리칸, 피브로모듈린, 케라토칸, 에피피칸 및 오스테오글리신을 포함하는 소형 류신 풍부 프로테오글리칸(SLRP) 패밀리의 프로테오글리칸 클래스 II 멤버이다(Iozzo & Schaefer (2015) Matrix Biology 42: 11-55). 루미칸은 콜라겐 I형 및 IV형에 특이적으로 결합하는 안정한 단백질이다.

[0089] 루미칸은 약 40kDa의 분자량을 가지며 4개의 주요 분자내 도메인을 갖는다: 1) 16개 아미노산 잔기의 신호 펩티드, 2) 황산화된 티로신 및 디설파이드 결합(들)을 함유하는 음으로 하전된 N-말단 도메인, 3) 루미칸이 콜라겐에 결합하도록 허용하는 10개의 탠덤 류신 풍부 반복부 및 4) 32개 잔기만큼 떨어진 2개의 보존된 시스테인을 포함하는 50개 아미노산 잔기의 카복실 말단 도메인. Kao et al., (2006) Experimental Eye Research 82(1):3-4). 케라탄 설페이트로 치환될 수 있는 단백질 코어의 류신이 풍부 반복부 도메인 내에 4개의 N-연결된 부위가 있다. 루미칸의 코어 단백질(데코린 및 피브로모듈린과 같은)은 편자 형상이다. 이것은 콜라겐 피브릴 내의 콜

라겐 분자에 결합할 수 있게 하여, 인접한 피브릴이 떨어져 유지하는 것을 돕는다. Scott (1996) Biochemistry 35(27): 8795-8799.

[0090] 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 클래스 II 소형 류신 풍부 프로테오글리칸(SLRP)을 포함한다. SLRP 클래스에 대한 추가 설명은 그 전체가 본원에 참조로 포함되는 문헌[Schaefer & Iozzo (2008) J Biol Chem 283(31):21305-21309]에 개시되어 있다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 소형 류신 풍부 프로테오글리칸(SLRP) 패밀리의 인간 프로테오글리칸 클래스 II 멤버로부터의 하나 이상의 류신 풍부 반복부를 포함한다. 일부 실시양태에서, SLRP는 루미칸이다. 일부 실시양태에서, 루미칸은 인간 루미칸이다. 일부 실시양태에서, 루미칸은 서열번호 11에 기재된 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0091] 일부 실시양태에서, 루미칸은 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 루미칸 단백질에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실, 임의로 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, 루미칸 변이체는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 루미칸 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 실시양태에서, 루미칸 변이체는 서열번호 11의 아미노산 서열을 포함하는 루미칸 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.

[0092] B. LAIR1 및 LAIR2

[0093] 백혈구 관련 면역글로불린 유사 수용체(LAIR- 및 LAIR-2)

[0094] 백혈구 관련 면역글로불린 유사 수용체(LAIR)-1은 콜라겐에 결합 시 면역 세포 기능을 억제하는 콜라겐 수용체이다. LAIR-I 다음으로, 인간 게놈은 가용성 동족체인 LAIR-2를 코딩한다. 인간(h) LAIR-I은 대부분의 PBMC 및 흉선세포에서 발현된다(Maasho et al., (2005) Mal Immunol 42: 1521-1530). 시험관내에서 mAb에 의한 LAIR-1의 가교는 면역 세포 기능을 억제할 수 있는 강력한 억제 신호를 전달한다. 콜라겐은 LAIR 분자에 대한 천연의 고친화도 리간드인 것으로 알려져 있다. hLAIR-1과 콜라겐의 상호작용은 시험관내에서 면역 세포 활성화를 직접적으로 억제한다(Meyaard et al., (1997) Immunity 7:283-290; Poggi (1998) Eur J Immunol 28:2086-2091; Van der Vuurst de Vries et al., (1999) Eur J Immunol 29:3160-3167; Lebbink et al., (2006) J Exp Med 203:1419-1425).

[0095] 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 Ig 유사 도메인을 갖는 인간 I형 당단백질, 또는 콜라겐에 결합하는 이의 세포외 부분을 포함한다. 일부 실시양태에서, I형 당단백질은 콜라겐 I형에의 결합에 대해 루미칸과 경쟁한다. 일부 실시양태에서, 인간 I형 당단백질은 LAIR, LAIR1 및 LAIR2로부터 선택된다.

[0096] 일부 실시양태에서, 인간 I형 당단백질은 LAIR1이다. 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 인간 I형 당단백질은 LAIR1이고 콜라겐 결합 도메인은 서열번호 13에 기재된 아미노산 서열의 아미노산 잔기 22 내지 122 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0097] 일부 실시양태에서, 인간 I형 당단백질은 LAIR1이다. 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열번호 14에 기재된 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0098] 일부 실시양태에서, LAIR은 서열번호 12에 기재된 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도

98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0099] 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실, 임의로 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열번호 13의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.

[0100] 일부 실시양태에서, LAIR1은 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실, 임의로 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열번호 14의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR1 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.

[0101] 일부 실시양태에서, LAIR는 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR 단백질에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실, 임의로 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR1 변이체는 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 실시양태에서, LAIR 변이체는 서열번호 12의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.

[0102] 일부 실시양태에서, 인간 I형 당단백질은 LAIR2이다. 일부 실시양태에서, LAIR2는 서열번호 15에 기재된 바와 같은 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0103] 일부 실시양태에서, LAIR2는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR2 단백질에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실, 임의로 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, LAIR2 변이체는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR2 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 증가된 결합 친화도를 갖는다. 일부 실시양태에서, LAIR2 변이체는 서열번호 15의 아미노산 서열을 포함하는 LAIR2 단백질의 콜라겐 결합 친화도에 비해 콜라겐에 대한 감소된 결합 친화도를 갖는다.

[0104] 표 1. 콜라겐 결합 도메인의 예시적인 서열

서열번호	설명	서열
11	루미칸	MSLSAFTLFLALIGGTSGQYYDYDFPLSIYGQSSPNCAPECNCP ESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFE NVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLKQLKKLHINHNNLT ESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVNLTFIHLQHNRLKE DAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLPVSLLTLYLDNNK ISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPGNSFNVSSLVELD LSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIKSFCKILGPLSYS KIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTLN
12	LAIR (뮤린)	MSLHPVILLVLVLCLGWKINTQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFV TVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIG PVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPT SDTSWLKTYSIYIFTVVSVIFLLCLSALLFCFLRHRQKKQGLPN NKRQQQRPEERLNLATNGLEMTPDIVADDRLPEDRWTETWTP VAGDLQEVTYIQLDHHSLTQRAVGAVTSQSTDMAESSTYAAII RH
13	LAIR1 (인간)	MSPHPTALLGLVLCLAQTIHTQEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSH VTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEARFRI DSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPDSPD TEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYILIGVSVVF LFCLLLLVLFCLHRQNQIKQGPPRSKDEEQKPQQRPDLAVDVL ERTADKATVNGLPEKDRETDTSALAAGSSQEVTYAQLDHWA LTQRTARAVSPQSTKPMAESITYAAVARH
14	LAIR1 의 ECD	QEEDLPRPSISAEPGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESR STYNDTEDVSQASPSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPK WSEQSDYLELLVKETSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNE HAPASQGLKAEHLY
15	LAIR2 (인간)	MSPHLTALLGLVLCLAQTIHTQEGALPRPSISAEPGTVISPGSH VTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLGPSESEARF HIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKESSGGPDS PDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAP

[0105]

[0106] **II. 면역조절성 도메인**

[0107] 본원에 개시된 면역조절성 융합 단백질은 적어도 하나의 IL-2 및 적어도 하나의 IL-12를 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12 및 콜라겐 결합 도메인을 포함한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, 콜라겐 결합 도메인 및 적어도 하나의 선형 폴리펩티드 스페이서를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-2는 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-2는 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다.

[0108] A. IL-2

[0109] 본원에서 사용되는 바와 같이, "인터루킨(IL)-2" (IL-2)는 T 세포 및 자연 살해(NK) 세포의 증식을 활성화하고 유도하는 다면발현성 시토카인을 지칭한다. IL-2의 생물학적 활성은 세포막에 걸쳐 있는 3개의 폴리펩티드 서브유닛: p55(IL-2Rα, 인간에서 CD25로도 알려진 알파 서브유닛), p75(IL-2Rβ, 인간에서 CD122로도 알려진 베타 서브유닛) 및 p64(IL-2Rɣ, 인간에서 CD132로도 알려진 감마 서브유닛)의 다중 서브유닛 IL-2 수용체 복합체(IL-2R)를 통해 매개된다

[0110] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-2는 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 IL-2 패밀리의 멤버를 포함한다.

[0111] IL-2에 대한 T 세포 반응은 (1) IL-2의 농도; (2) 세포 표면 상의 IL-2R 분자의 수; 및 (3) IL-2에 의해 점유된 IL-2R의 수(즉, IL-2와 IL-2R 사이의 결합 상호작용의 친화도(Smith, "Cell Growth Signal Transduction is Quanta!" In Receptor Activation by Antigens, Cytokines, Hormones, and Growth Factors 766:263-271, 1995))을 포함하는 다양한 요인에 의존한다.

[0112] 일부 실시양태에서, IL-2는 야생형 IL-2(예를 들어, 전구체 형태의 인간 IL-2 또는 성숙한 IL-2)이다. 일부 실시양태에서, IL-2는 서열번호 1 또는 2에 기재된 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도

81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-2는 서열번호 3 또는 4에 기재된 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0113] 다른 실시양태에서, IL-2는 돌연변이 인간 IL-2이다. 본원에서 사용되는 용어 "IL-2 돌연변이체" 또는 "돌연변이 IL-2 폴리펩티드"는 전장 IL-2, 절두(truncated)형의 IL-2 및 IL-2가 예컨대 융합 또는 화학적 접합에 의해 다른 분자에 연결된 형태를 포함하는 다양한 형태의 IL-2 분자의 임의의 돌연변이 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 다양한 형태의 IL-2 돌연변이체는 IL-2와 CD25의 상호작용에 영향을 미치는 적어도 하나의 아미노산 돌연변이를 갖는 것을 특징으로 한다. 이러한 돌연변이는 일반적으로 해당 위치에 위치한 야생형 아미노산 잔기의 치환, 결실, 절두 또는 변형을 포함할 수 있다. 아미노산 치환에 의해 얻어진 돌연변이가 바람직하다. 달리 나타내지 않는 한, IL-2 돌연변이체는 본원에서 IL-2 돌연변이 펩티드 서열, IL-2 돌연변이 폴리펩티드, IL-2 돌연변이 단백질 또는 IL-2 돌연변이 유사체로 지칭될 수 있다.

[0114] 일부 실시양태에서, IL-2 돌연변이체는 CD25에 결합하는 서열번호 1 또는 2와 적어도 80% 동일한 아미노산 서열을 포함한다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 IL-2 돌연변이체는 야생형 IL-2에 비해 IL-2 수용체의 알파 서브유닛에 대한 친화도를 증가시키는 적어도 하나의 돌연변이(예를 들어, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개, 12개, 13개, 14개, 15개, 16개, 17개, 18개, 19개, 20개 이상의 아미노산 잔기의 결실, 첨가 또는 치환)를 갖는다. 마우스 IL-2에서 식별된 돌연변이는 전장 인간 IL-2(핵산 서열(수탁 번호: NM000586); 아미노산 서열(수탁 번호: P60568) 또는 신호 펩티드가 없는 인간 IL-2 내의 상응하는 잔기에서 이루어질 수 있음을 이해해야 한다. 따라서, 일부 실시양태에서, IL-2는 인간 IL-2이다. 다른 실시양태에서, IL-2는 돌연변이 인간 IL-2이다. 인간 IL-2의 아미노산 서열(서열번호 1; 전장)은 Genbank에서 수탁 로케이터(accession locator) NP_000577.2 하에 발견된다. 성숙한 인간 IL-2의 아미노산 서열은 서열번호 2(인간 야생형 성숙한)로 서술된다. 뮤린(무스 무스쿨루스(Mus musculus)) IL-2 아미노산 서열은 Genbank에서 수탁 로케이터(서열번호 3) 하에 발견된다. 성숙한 뮤린 IL-2의 아미노산 서열은 서열번호 4로 서술된다.

[0115] 특정 실시양태에서, IL-2는 비변형 IL-2와 비교하여 IL-2R 알파 수용체에 대한 변경된 친화도(예를 들어, 더 낮은 친화도)를 갖도록 돌연변이된다. 부위 지정 돌연변이유발을 사용하여 야생형 IL-2와 비교하여 IL-2Ra에 대한 감소된 친화도 결합을 나타내는 IL-2 돌연변이체, 즉 CD25를 단리할 수 있다. 세포 표면에서 IL-2Ra에 대한 IL-2의 친화도를 증가시키는 것은 제한된 범위의 IL-2 농도 내에서 수용체 점유를 증가시킬 뿐만 아니라, 세포 표면에서 IL-2의 국소 농도를 상승시킬 것이다.

[0116] 일부 실시양태에서, IL-2Rβ 결합 친화도를 증가시키는 아미노산 치환은 L80F, R81D, L85V, I86V 및 I92F를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-2Rβ 결합 친화도를 증가시키는 아미노산 치환은 L80F, R81D, L85V, I86V 및 I92F를 포함한다.

[0117] 표 2. IL-2의 예시적인 서열

서열번호	설명	서열
1	인간 IL-2	MYRMQLLSCIALSLALVTNSAPTSSSTKKTQLQLEHLL LDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKH LQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVL ELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRW ITFCQSIISTLT
2	인간 야생형 성숙 IL-2	APTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQS KNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATI VEFLNRWITFCQSIISTLT
3	퓨린 IL-2	MYSMQLASCVTLTLVLLVNSAPTSSSTSSSTAEAQQQQ QQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRML TFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSF QLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQ FDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQ
4	퓨린 성숙 IL-2	APTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQE LLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLE DELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLK GSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQ SIISTSPQ

[0118]

[0119] B. IL-12

[0120] 인터류킨-12(IL-2)는 선천성 및 후천성 면역에서 중요한 역할을 한다. Gately, MK et al., Annu Rev Immunol. 16: 495-521(1998). IL-12는 주로 2개의 디설파이드 연결된 p35 및 p40 서브유닛으로 구성된 70kDa 이종이량체 단백질로서 기능한다. IL-12 p40 서브유닛의 전구체 형태(NM_002187; P29460; IL-12B, 자연 살해 세포 자극 인자 2, 세포독성 림프구 성숙 인자 2로도 지칭됨)는 328개 아미노산의 길이인 반면, 이의 성숙한 형태는 306개 아미노산의 길이이다. IL-12 p35 서브유닛의 전구체 형태(NM_000882; P29459; IL-12A, 자연 살해 세포 자극 인자 1, 세포독성 림프구 성숙 인자 1로도 지칭됨)는 219개 아미노산의 길이이고 성숙한 형태는 197개 아미노산의 길이이다.

[0121] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-12를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된 IL-12를 포함한다.

[0122] 일부 실시양태에서, IL-12는 IL-12A(예를 들어, 서열번호 6)를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12 서열번호 6에 기재된 IL-12A의 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0123] 일부 실시양태에서, IL-12는 IL-12A(예를 들어, 서열번호 8)를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12는 서열번호 8에 기재된 IL-12A의 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0124] 일부 실시양태에서, IL-12는 서열번호 10에 기재된 IL-12A의 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0125] 일부 실시양태에서, IL-12는 IL-12B(예를 들어, 서열번호 5)를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12는 서열번호 5에 기재된 IL-12B의 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0126] 일부 실시양태에서, IL-12는 IL-12B(예를 들어, 서열번호 7)를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12는 서열번호 7에 기재된 IL-12B의 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12는 IL-12B(예를 들어, 서열번호 7)를 포함한다.

[0127] 일부 실시양태에서, IL-12는 서열번호 9에 기재된 IL-12B의 아미노산 서열, 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0128] 일부 실시양태에서, IL-12는 IL-12A와 IL-12B 둘 다를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12는 IL-12A와 IL-12B 둘 다 및 링커를 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 5 내지 10에 기재된 아미노산 서열을 포함하는 IL-12를 포함한다. 일부 실시양태에서, IL-12는 서열번호 5 내지 10에 기재된 IL-12A 및 IL-12B의 아미노산 서열, 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0129] 본원에서 사용되는 용어 "IL-12 돌연변이체" 또는 "돌연변이 IL-12 폴리펩티드"는 전장 IL-12, 절두형의 IL-12 및 IL-12가 예컨대 융합 또는 화학적 접합에 의해 다른 분자에 연결된 형태를 포함하는 다양한 형태의 IL-12 분자의 임의의 돌연변이 형태를 포함하는 것으로 의도된다. 다양한 형태의 IL-12 돌연변이체는 적어도 하나의 아미노산 돌연변이를 갖는 것을 특징으로 한다. 이러한 돌연변이는 일반적으로 해당 위치에 위치한 야생형 아미노산 잔기의 치환, 결실, 절단 또는 변형을 포함할 수 있다. 아미노산 치환에 의해 얻어진 돌연변이가 바람직하다. 달리 나타내지 않는 한, IL-12 돌연변이체는 본원에서 IL-12 돌연변이 펩티드 서열, IL-12 돌연변이 폴리펩티드, IL-12 돌연변이 단백질 또는 IL-12 돌연변이 유사체로 지칭될 수 있다.

[0130] 표 3: IL-12의 예시적인 서열

서열번호	단백질	서열
5	인간 IL-12 p40 야생형 (IL-12 서브유닛 베타; IL-12B)	MHPQQLVVSWFSLVLLASPIVAIWELEKNVYVVELDW YPDAPGETVVLTCDTPEEDGITWTSDQSSEVLGSGKTLT IQVKEFGDAGQYTCHKGGEALSRSLLLLHKKEDGIWST DILKDQKEPKAKSFLKCEAKDYSGHFTCWWLTAISTDL KFSVKSSRGSSDPRGVTCEAASLSAEKVSVDHREYNKY TVECQEGSTCPAAEESLLIEVVVEAVHKLKYENYTSSFF IRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHS YFSLTFCVQVQGKNKREKKLFMDQTSAKVTCHKDANV RVQARDRYYSSFWSEWASVSCS
6	인간 IL-12 p35 야생형 (IL-12 서브유닛 알파; IL-12A)	MSPLRKCLLLTSLVLLVSCSLARNLPRASPAPVTEPVQC FNHSQTLLRAVNSELHKAIQMLAVYSCTPEEIDHEDITK DKTSTVKACVPLELVKNESCLASGHISFTTNGSCLASGK TSFMMALCLNSIYEDLKLYQLEFKNMNAQLLMDPQRQ IFLDQNMLSAIDELIQALNGSDVTVPQKLSLEEPDFYKIK MKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLTSS
7	신호 펩티드가 없는 인간 IL-12B	IWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGIT WTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAK NYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGA ATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEV MVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNS RQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWAS VPCS
8	신호 펩티드가 없는 인간 IL-12A	RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTL EFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNS RETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSE TVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSY LNAS
9	뮤린 IL-12 서브유닛 베타	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDIT WTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETL SHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGR FTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSA EKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEAR QQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVS WEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQ KGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKW ACVPCRVRS
10	뮤린 IL-12 서브유닛 알파	RVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSC TAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSS TTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAIN AALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQ KPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLS SA

[0131]

[0132] III. 선형 폴리펩티드 스페이서

[0133] 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 "N"개 아미노산의 길이를 포함하는 폴리펩티드이며, 여기서 N = 1-1000, 50-800, 100-600 또는 200-500이다. 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 약 1 내지 약 100개의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이스(space)는 100개 초과의 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 약 1 내지 약 100개의 아미노산 잔기를 포함한다.

[0134] 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 가용성 폴리펩티드이다. 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 1 내지 200 kDa의 분자량을 갖는다. 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 1-10 kDa, 10-20 kDa, 20-30 kDa, 30-40 kDa, 40-50 kDa, 50-60 kDa, 60-70 kDa, 70-80 kDa, 80-90 kDa, 90-100 kDa, 100-110 kDa, 110-120 kDa, 120-130 kDa, 130-140 kDa, 140-150 kDa, 150-160 kDa, 160-170 kDa, 170-180 kDa, 180-190 kDa, 190-200kDa, 10-100, 100-200kDa, 200-300kDa, 300-400kDa, 400-500kDA, 500-1,000kDa, 또는 100-1,000 kDa의 분자량을 갖는다.

[0135] 특정 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 융합 단백질의 하나의 요소와 다른 요소 사이의 입체적 분리를 제공한다. 특정 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 융합 단백질의 하나의 도메인과 다른 도메인 사이의 입체적 분리를 제공한다. 일부 실시양태에서, IL-2와 콜라겐 결합 단백질 사이의 선형 폴리펩티드 스페이서는 입체적 분리를 제공하여 IL-2가 이의 활성을 유지하도록 한다(예를 들어, 수용체/리간드 결속(engagement)을 촉

진한다). 일부 실시양태에서, IL-12와 콜라겐 결합 단백질 사이의 선형 폴리펩티드 스페이서는 입체적 분리를 제공하여 IL-12가 이의 활성을 유지하도록 한다(예를 들어, 수용체/리간드 결속을 촉진한다). 특정 실시양태에서, IL-2와 콜라겐 결합 단백질 및/또는 IL-12와 콜라겐 결합 단백질 사이의 선형 폴리펩티드 스페이서는 입체적 분리를 제공하여 IL-2 및/또는 IL-12가 동일한 세포 상의 수용체에 결합하도록 한다. 특정 실시양태에서, IL-2와 콜라겐 결합 단백질 및/또는 IL-12와 콜라겐 결합 단백질 사이의 선형 폴리펩티드 스페이서는 입체적 분리를 제공하여 IL-2 및/또는 IL-12가 상이한 세포 상의 수용체에 결합하도록 한다.

[0136] 일부 실시양태에서, IL-2와 콜라겐 결합 단백질 사이의 선형 폴리펩티드 스페이서는 면역조절성 도메인의 콜라겐 피브릴로의 흡착을 감소시키기에 충분한 길이 또는 질량을 갖는다. 일부 실시양태에서, IL-12와 콜라겐 결합 단백질 사이의 선형 폴리펩티드 스페이서는 면역조절성 도메인의 콜라겐 피브릴로의 흡착을 감소시키기에 충분한 길이 또는 질량을 갖는다. 흡착을 측정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 흡착은 타원계측법(ELM), 표면 플라즈몬 공명(SPR), 광학 도파관 광모드 분광법(OWLS), 감쇠된 총 내부 반사율-적외선 분광법(ATR-IR), 원편광 이색성 분광법(CD), 총 내부 반사율 적외선 분광법(TIRF) 및 기타 고해상도 현미경 기술에 의해 측정될 수 있다. 일부 실시양태에서, 이들 방법은 면역조절성 융합 단백질의 도메인들 사이의 공간적 배열을 보여준다.

[0137] 특정 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 i) 두 사이토카인 모두가 동일한 세포 또는 별개의 세포 상의 이들의 수용체에 접근할 수 있도록 하는 IL2 및 IL12의 분리; ii) 생체내 상호작용의 기하학적 구조를 개선하기 위한 IL2로부터 콜라겐의 분리; iii) 융합 작제물의 유체역학적 반경을 증가시켜 크기 배제를 이용하여 투여 시 버스트 방출 속도를 늦춤; 및/또는 iv) 비교적 불용성인 도메인의 안정화 및/또는 개선된 가용화를 포함하지만 이에 제한되지 않는 여러 기능적 이점 중 하나를 제공한다. 특정 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 대상체에게 투여될 때 표적 조직에서의 융합 생성물 체류를 향상시킨다.

[0138] 일부 실시양태에서, IL-2와 콜라겐 결합 단백질 사이의 선형 폴리펩티드 스페이서는 조직으로부터의 확산을 늦추거나 감소시키기에 충분한 분자량을 제공한다. 일부 실시양태에서, IL-12와 콜라겐 결합 단백질 사이의 선형 폴리펩티드 스페이서는 조직으로부터의 확산을 늦추거나 감소시키기에 충분한 분자량을 제공한다. 조직으로부터 확산을 측정하는 방법은 당업자에게 공지되어 있다. 예를 들어, 확산은 생체내 이미지화 또는 시간 경과에 따른 조직 섹션의 현미경을 통해 측정할 수 있다. 예시적인 방법은 적어도 문헌[Schmidt & Wittrup, Mol. Canc. Ther. 2009' 및 Wittrup et al., Methods in Enzymol 2012]에 설명되어 있으며, 이들 각각은 그 전체가 본원에 참조로 포함된다.

[0139] 알부민

[0140] 용어 "알부민"은 인간 알부민(서열번호 16)과 동일하거나 매우 유사한 3차원 구조를 갖고 긴 혈청 반감기를 갖는 단백질을 지칭한다. 예시적인 알부민 단백질은 인간 혈청 알부민(HSA; 서열번호 17 및 18), 영장류 혈청 알부민(예컨대, 침팬지 혈청 알부민), 고릴라 혈청 알부민 또는 마카크 혈청 알부민, 설치류 혈청 알부민(예컨대, 햄스터 혈청 알부민), 기니피그 혈청 알부민, 마우스 혈청 알부민 및 래트 혈청 알부민, 솟과(bovine) 혈청 알부민(예컨대, 소 혈청 알부민 등), 말과(equine) 혈청 알부민(예컨대, 말 혈청 알부민 또는 당나귀 혈청 알부민 등), 토끼 혈청 알부민, 염소 혈청 알부민, 양 혈청 알부민, 개 혈청 알부민, 닭 혈청 알부민 및 돼지 혈청 알부민을 포함한다.

[0141] 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 알부민, 알부민 결합제, 알부민 결합 도메인 또는 알부민 돌연변이이다. 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 알부민 또는 이의 단편을 포함한다. 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 인간 알부민이다. 일부 실시양태에서, 알부민은 혈청 알부민, 예를 들어 인간 혈청 알부민(서열번호 17)이다. 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 알부민 결합 도메인이다.

[0142] 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 서열번호 16에 기재된 인간 알부민의 아미노산 서열, 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0143] 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 서열번호 17에 기재된 인간 혈청 알부민의 아미노산 서열, 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0144] 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 서열번호 18에 기재된 인간혈청 알부민의 아미노산 서열, 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0145] 일부 실시양태에서, 알부민은 서열번호 16 내지 18의 아미노산 서열을 포함하는 알부민 단백질에 비해 하나 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실, 임의로 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 이상의 아미노산 치환, 첨가 또는 결실을 포함하는 변이체이다. 일부 실시양태에서, 알부민 돌연변이는 야생형 알부민과 비교하여 적어도 하나의 아미노산 돌연변이를 포함한다. 이 돌연변이는 일반적으로 해당 위치에 위치한 야생형 아미노산 잔기의 치환, 결실, 절두 또는 변형을 포함할 수 있다.

[0146] 특정 실시양태에서, 선형 폴리펩티드는 혈청 단백질 결합 도메인이다. 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 알부민 결합 도메인이다. 일부 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 서열번호 19에 기재된 알부민 결합 도메인의 아미노산 서열, 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 알부민 결합 도메인은 일단 대상체에게 투여되면 혈청 알부민에 비공유 결합한다. 일부 실시양태에서, 알부민 결합 도메인은 반응계내(in situ)에서 융합 작제물의 유체역학적 반경을 향상시키는 비공유 수단을 나타낸다. 특정 실시양태에서, 알부민 결합 도메인은 대상체에게 투여될 때 표적 조직에서의 융합 작제물 체류를 개선한다.

[0147] 표 4. 알부민의 예시적인 서열

서열번호	설명	서열
16	인간 알부민	MKWVTFISLLFLFSSAYSRGVFRRDAHKSEVAHRFKDLGEEN FKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAE NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR RHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELR DEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAE FAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQD SISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESK DVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYE TTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQ LGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCK HPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESL VNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKK QTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGL
17	인간 혈청 알부민	MDMRVPAQLLGLLLLWLPGARCADAHKSEVAHRFKDLGEEN FKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVGEFAKTCVADESAE NCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECF LQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIAR HPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRD EGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEF AEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDS ISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESK DVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSWLLLRLAKTYET TLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQL GEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCK HPEAKRMPCAEDYLSWLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLV NRRPCFSALEVDEGYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKK QTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLL DLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEE ELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMC EYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLGGGGS
18	성숙 HSA	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETY GEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCT AFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTEC CQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGER AFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDL LECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEV ENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEY ARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDE FKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVS TPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLC VLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNA ETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAV MDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGG SAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRD

[0148]

		LISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIS TLTGGGS
19	알부민 결합 도메인	KVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPG KGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNS LRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSS
20	HSA 도메인 I	DAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKL VNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETY GEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCT AFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTEC CQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQR
21	HSA 도메인 II	GKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFA EVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSI SSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKD VCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSWLLLRLAKTYETT LEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQ
22	HSA 도메인 III	NLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSR NLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPV SDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHAD ICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAF VEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL

[0149]

[0150] **IV. 링커**

[0151] 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 융합 단백질은 하나 이상의 링커를 포함한다. 특정 실시양태에서, 링커는 융합 단백질의 하나의 요소를 다른 요소에 연결한다. 특정 실시양태에서, 링커는 융합 단백질의 하나의 도메인을 다른 도메인에 연결한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 융합 단백질은 1개, 2개, 3개, 4개, 5개 이상의 링커를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 "짧고", 예를 들어 0개, 1개, 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개, 11개 또는 12개의 아미노산 잔기로 구성된다. 따라서, 특정 경우에, 링커는 약 12개 이하의 아미노산 잔기로 구성된다. 0개의 아미노산 잔기의 경우, 링커는 펩티드 결합이다. 일부 실시양태에서, 링커는 약 3 내지 약 50개, 예를 들어 8개, 9개 또는 10개의 연속 아미노산 잔기로 구성된다. 일부 실시양태에서, 링커는 0 내지 약 100개의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 약 5 내지 약 50개의 아미노산 잔기를 포함한다. 일부 실시양태에서, 링커는 약 5 내지 약 15개의 아미노산 잔기를 포함한다. 특정 실시양태에서, 링커는 비펩티드 링커이다. 특정 실시양태에서, 링커는 공유 결합을 통해 융합 단백질의 하나의 요소를 다른 요소에 연결한다. 특정 실시양태에서, 링커는 비공유 결합을 통해 융합 단백질의 하나의 요소를 다른 요소에 연결한다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 융합 단백질은 한 가지 초과 유형의 링커 및/또는 동일하거나 상이한 길이(예를 들어, 아미노산 잔기의 수)의 하나 초과의 링커를 포함한다.

[0152] 펩티드 링커

[0153] 예시적인 링커는 gly-ser 폴리펩티드 링커, 글리신-프랄린 폴리펩티드 링커 및 프랄린-알라닌 폴리펩티드 링커를 포함한다. 특정 실시양태에서, 선형 폴리펩티드 스페이서는 gly-ser 폴리펩티드 링커, 즉 글리신과 세린 잔기로 구성된 펩티드이다.

[0154] 일부 실시양태에서, 링커는 본원에 기재되어 있거나 당업계에 공지된 하나 이상의 아미노산, 전형적으로 약 2 내지 20개의 아미노산을 포함하는 펩티드 링커이다. 적합한 비면역원성 링커 펩티드는 예를 들어 $(G_4S)_n$, $(SG_4)_n$ 또는 $G_4(SG_4)_n$ 링커 펩티드를 포함하며, 여기서 n은 일반적으로 1 내지 10, 전형적으로 2 내지 4의 수이다.

[0155] 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 $Ser(Gly_4Ser)_n$을 포함한다. 특정 실시양태에서, n=1이다. 특정 실시양태에서, n=2이다. 특정 실시양태에서, n=3, 즉 $Ser(Gly_4Ser)_3$이다. 특정 실시양태에서, n=4, 즉 $Ser(Gly_4Ser)_4$이다. 특정 실시양태에서, n=5이다. 특정 실시양태에서, n=6이다. 특정 실시양태에서, n=7이다. 특정 실시양태에서, n=8이다. 특정 실시양태에서, n=9이다. 특정 실시양태에서, n=10이다. 다른 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 아미노산 서열 $Ser(Gly_4Ser)_n$을 포함한다. 특정 실시양태에서, n=1이다. 특정 실시양태에서, n=2. 특정 실시양태에서, n=3이다. 특정 실시양태에서, n=4이다. 특정 실시양태에서, n=5이다. 특정 실시양태에서, n=6이다. 다른 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 $(Gly_4Ser)_n$을 포함한다. 특정 실시양태에서, n=1이

다. 특정 실시양태에서, n=2이다. 특정 실시양태에서, n=3이다. 특정 실시양태에서, n=4이다. 특정 실시양태에서, n=5이다. 특정 실시양태에서, n=6이다. 다른 예시적인 gly-ser 폴리펩티드 링커는 $(Gly_3Ser)_n$을 포함한다. 특정 실시양태에서, n=1이다. 특정 실시양태에서, n=2이다. 특정 실시양태에서, n=3이다. 특정 실시양태에서, n=4이다. 특정 실시양태에서, n=5이다. 특정 실시양태에서 n=6이다.

[0156] 일부 실시양태에서, IL-2는 링커, 예를 들어, gly-ser 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-2는 링커, 예를 들어 gly-ser 링커에 의해 선형 펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 링커, 예를 들어 gly-ser 링커에 의해 콜라겐 결합 도메인에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, IL-12는 링커, 예를 들어 gly-ser 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 콜라겐 결합 도메인은 링커, 예를 들어 gly-ser 링커에 의해 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다.

[0157] **V. 예시적인 면역조절성 융합 단백질**

[0158] 본 개시내용은 면역조절성 도메인 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 면역조절성 융합 단백질을 제공한다. 본 개시내용의 면역조절성 융합 단백질은 모듈식이며 다양한 개별 도메인을 통합하도록 구성될 수 있다.

[0159] A. IL-2 및 IL-12 융합 단백질

[0160] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, 루미칸 및 선형 폴리펩티드 스페이스를 포함하고, 여기서 IL-2는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, 루미칸 및 선형 폴리펩티드 스페이스를 포함하고, 여기서 IL-2는 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, 루미칸 및 선형 폴리펩티드 스페이서를 포함하고, 여기서 IL-12는 루미칸에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, 루미칸 및 선형 폴리펩티드 스페이서를 포함하고, 여기서 IL-12는 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다.

[0161] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, LAIR1 및 선형 폴리펩티드 스페이스를 포함하고, 여기서 IL-2는 LAIR1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, LAIR1 및 선형 폴리펩티드 스페이스를 포함하고, 여기서 IL-2는 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, LAIR1 및 선형 폴리펩티드 스페이서를 포함하고, 여기서 IL-12는 LAIR1에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, LAIR1 및 선형 폴리펩티드 스페이서를 포함하고, 여기서 IL-12는 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다.

[0162] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, LAIR2 및 선형 폴리펩티드 스페이스를 포함하고, 여기서 IL-2는 LAIR2에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, LAIR2 및 선형 폴리펩티드 스페이스를 포함하고, 여기서 IL-2는 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, LAIR2 및 선형 폴리펩티드 스페이서를 포함하고, 여기서 IL-12는 LAIR2에 작동가능하게 연결된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 IL-2, IL-12, LAIR2 및 선형 폴리펩티드 스페이서를 포함하고, 여기서 IL-12는 선형 폴리펩티드 스페이서에 작동가능하게 연결된다.

[0163] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 23 내지 70에 기재된 아미노산 서열, 또는 이의 일부에 대해 적어도 80%, 적어도 81%, 적어도 82%, 적어도 83%, 적어도 84%, 적어도 85%, 적어도 86, 적어도 87%, 적어도 88%, 적어도 89%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0164] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 71에 기재된 리더 서열: MRVPAQLLGLLLLWLPGARCA을 갖는 아미노산 서열 포함한다.

[0165] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 72에 기재된 His 태그 서열: HHHHHHHHHHH을 갖는 아미노산 서열 포함한다.

[0166] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 23 내지 70에 기재된 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 71의 리더 서열: MRVPAQLLGLLLLWLPGARCA을 배제한다.

[0167] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 23 내지 70에 기재된 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 72의 His 태그 서열: HHHHHHHHHH을 배제한다.

[0168] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 23 내지 70에 기재된 아미노산 서열 또는 이의 일부에 대해 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 71의 리더 서열: MRVPAQLLGLLLLWLPGARCA. 및 서열번호 72의 His 태그 서열: HHHHHHHHHH을 배제한다.

[0169] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 23 내지 70에 기재된 아미노산 서열의 일부에 대해 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 일부는 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 갖는 리더 서열을 배제한다.

[0170] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 23 내지 70에 기재된 아미노산 서열의 일부에 대해 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 일부는 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 갖는 His 태그 서열을 배제한다.

[0171] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 23 내지 70에 기재된 아미노산 서열의 일부에 대해 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함하고, 여기서 상기 일부는 서열번호 71에 기재된 아미노산 서열을 갖는 리더 서열을 배제하고 상기 일부는 추가로 서열번호 72에 기재된 아미노산 서열을 갖는 His 태그 서열을 배제한다.

[0172] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열의 일부에 대해 적어도 80% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 서열번호 73에 기재된 아미노산 서열에 대해 적어도 85%, 적어도 90%, 적어도 91%, 적어도 92%, 적어도 93%, 적어도 94%, 적어도 95%, 적어도 96%, 적어도 97%, 적어도 98%, 적어도 99%, 또는 100% 동일성을 갖는 아미노산 서열을 포함한다.

[0173] 표 5. 예시적인 뮤린 이작용성 선형 작제물

서열번호	작제물 명칭	서열
23	12-MSA-Lum-MSA-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQY LQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFE RPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAE QYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSS MQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKE CCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKK AHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLG TFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYG TVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQK APQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK EFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQL KTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGG GSGGGSSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCD DLKLKSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLIL DHNLLENSKIKGKVFSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQ DLQLTNNKISKLGSFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGL KSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKR FTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLKSIPTV NENLENYYLEVNELEKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPL TQSSLPPDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIAHRYND LGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVA DESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPER NECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHE VARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDG VKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPN ADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCEN QATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFV EDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKK YEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLY EKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCC TLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLV ERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQT ALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFS TEGPNLVTRCKDALAGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQ QQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATE LKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVK LKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHH HHHHH

[0174]

24	12-Lum-MSA-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGGGSGGGSSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPH SYPTAMYCDDLKLKSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFEN VTDLQWLILDHNLLENSKIKGKVFSKLKQLKKLHINYNNLTES VGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDA VSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISN IPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISSLLELDLSYN KLKSIPTVNENLENYYLEVNELEKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHL RLDGNPLTQSSLPPDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSEAHKSE IAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDF AKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCT KQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFM GHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCL TPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARL SQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAK YMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAI AADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLL RLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKT NCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGR VGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTK CCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKE KQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAA DKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQ QQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKF YLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFIS NIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTS PQHHHHHHHHHH
25	12-MSA-Lum-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQY LQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFE RPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAE QYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSS MQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKE

[0175]

		CCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKK AHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLG TFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYG TVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQK APQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK EFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQL KTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGG GSGGGSSQYYDYDIPLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCD DLKLKSVPMVPPGIKYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLIL DHNLLENSKIKGKVFSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQ DLQLTNNKISKLGSFDGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGL KSLEYLDLSFNQMSKLPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKR FTGLQYLRLSHNELADSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLKSIPTV NENLENYYLEVNELEKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPL TQSSLPPDMYECLRVANEITVNGGGSGGGSAPTSSSTSSSTAEA QQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLT FKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQS IISTSPQHHHHHHHHHH
26	12-MSA-LAIR-MSA-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQY LQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFE RPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAE QYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSS MQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKE CCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKK AHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLG TFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYG TVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQK APQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK EFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQL KTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGG GSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYN MVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSK GITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGS GGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEH AKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRE NYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCT SFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQC CAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLEC ADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEH

[0176]

		DTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRR HPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPL VEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTL VEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEK TPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQ FLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSAPTSSSTS SSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLK LPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSF QLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRR WIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHH
27	12-LAIR-MSA-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGGGSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCS YSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETI TGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWL KTYSIYGGGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQ YLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFG DKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPF ERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYA EQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCS SMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNK ECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLK KAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFL GTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACY GTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQ KAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAI LNRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVP KEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQ LKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAG GGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLS RMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRH VLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDES ATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHH
28	12-MSA-LAIR-2	MWELEKDVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQ RHGVIGSGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKK ENGIWSTEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLK FNIKSSSSSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQE DVTCPTAEETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKN LQMKPLKNSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEK MKETEEGCNQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNS SCSKWACVPCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQ SRNLLKTTDDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLK TCLPLELHKNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSI YEDLKMYQTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQS

[0177]

		LNHNGETLRQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRV MGYLSSAGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQY LQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGD KLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFE RPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAE QYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSS MQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKE CCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKK AHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLG TFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYG TVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQK APQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAIL NRVCLLHEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPK EFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQL KTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGG GSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYN MVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSK GITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGS GGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQEL LSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLR HVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDE SATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHH
29	12-Lum-ABD-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGSGGGSSQYYDYDI PLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLKSVPMVPPGI KYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGKV FSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSF DGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSK LPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELA DSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNEL EKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPPDMYECLR VANEITVNGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTIS RDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVS SGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQEL LSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLR HVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDE SATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHH
30	12-LAIR-ABD2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW

[0178]

		STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGSGGGSQEGSLPDIT IFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEK STEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVI KENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGSGGGSKVQLVESGGG LVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISG SGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC TIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHH HHHHHHHH
31	12-Lum-MSA_H464Q-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGSGGGSSQYYDYDI PLFMYGQISPNCAPECNCPHSYPTAMYCDDLKLKSVPMVPPGI KYLYLRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGKV FSKLKQLKKLHINYNNLTESVGPLPKSLQDLQLTNNKISKLGSF DGLVNLTFIYLQHNQLKEDAVSASLKGLKSLEYLDLSFNQMSK LPAGLPTSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFTGLQYLRLSHNELA DSGVPGNSFNISSLLELDLSYNKLKSIPTVNENLENYYLEVNEL EKFDVKSFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNPLTQSSLPPDMYECLR VANEITVNGGGSGGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAF SQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTL FGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSL PPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELL YYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQR MKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLT KVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDK PLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAK DVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANP PACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILV RYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDY LSAILNRVCLLQEKTPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDET YVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKAT AEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDA LAGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQ ELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQATELKDLQCLEDELGP LRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFD DESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHHHHHHHHHH

[0179]

32	12-LAIR-MSA_H464Q-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGSGGGSQEGSLPDIT IFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFMEK STEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELKVI KENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGSGGGSEAHKSEIAHRY NDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFAKTC VADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTKQEP ERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMGHYL HEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLTPKL DGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLSQTF PNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKYMC ENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIAAD FVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRLAK KYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTNCDL YEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRVGTK CCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLQEKTPVSEHVTKCCSGS LVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEKQIKK QTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAADKDT CFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQHH HHHHHHHH
33	2-LAIR-MSA-12	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGG GSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYN MVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSK GITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGS GGGSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEH AKLVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRE NYGELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCT SFKENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQC CAEADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERA FKAWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLEC ADDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEH DTMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRR HPDYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPL VEEPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTL VEAARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEK TPVSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFH SDICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQ FLDTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSMWELEKD VYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGS

[0180]

		GKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWST EILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSS SPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAE ETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKN SQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCN QKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVP CRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTD DMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHK NESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQT EFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQ KPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAHHH HHHHHHH
34	2-MSA- LAIR-12	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGG GSEAHKSEIAHRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAK LVQEVTDFAKTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENY GELADCCTKQEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSF KENPTTFMGHYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCA EADKESCLTPKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFK AWAVARLSQTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECA DDRAELAKYMCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHD TMPADLPAIAADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHP DYSVSLLLRLAKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVE EPKNLVKTNCDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVE AARNLGRVGTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTP VSEHVTKCCSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSD ICTLPEKEKQIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFL DTCCKAADKDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGSGGGSQEGSL PDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTF MEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLE LKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGSGGGSMWELEK DVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIG SGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWS TEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSS SSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTA EETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLK NSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGC NQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACV PCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTT DDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELH KNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMY QTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETL RQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAH HHHHHHHHH
35	2-LAIR- ABD-12	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGG GSGGGSQEGSLPDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYN MVRLEKDGSTFMEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSK GITWSERSKTLELKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGS GGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVR QAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSMWELEK

[0181]

		DVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIG SGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWS TEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSS SSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTA EETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLK NSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGC NQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACV PCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTT DDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELH KNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMY QTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETL RQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAH HHHHHHHHH
36	2-ABD-LAIR-12	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTSSSTAEAQQQQQQQ QQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLTFKFYLPKQ ATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAENFISNIRVT VVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQSIISTSPQGG GSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAP GKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMN SLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSGGGSQEGSL PDITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTF MEKSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLE LKVIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGSGGGSMWELEK DVYVVEVDWTPDAPGETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIG SGKTLTITVKEFLDAGQYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWS TEILKNFKNKTFLKCEAPNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSS SSPDSRAVTCGMASLSAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTA EETLPIELALEARQQNKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLK NSQVEVSWEYPDSWSTPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGC NQKGAFLVEKTSTEVQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACV PCRVRSGGSGGGSGGGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTT DDMVKTAREKLKHYSCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELH KNESCLATRETSSTTRGSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMY QTEFQAINAALQNHNHQQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETL RQKPPVGEADPYRVKMKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAH HHHHHHHHH
37	12-LAIR-MSA-2 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAMWELEKDVYVVEVDWTPDAP GETVNLTCDTPEEDDITWTSDQRHGVIGSGKTLTITVKEFLDAG QYTCHKGGETLSHSHLLLHKKENGIWSTEILKNFKNKTFLKCE APNYSGRFTCSWLVQRNMDLKFNIKSSSSSPDSRAVTCGMASL SAEKVTLDQRDYEKYSVSCQEDVTCPTAEETLPIELALEARQQ NKYENYSTSFFIRDIIKPDPPKNLQMKPLKNSQVEVSWEYPDSW STPHSYFSLKFFVRIQRKKEKMKETEEGCNQKGAFLVEKTSTE VQCKGGNVCVQAQDRYYNSSCSKWACVPCRVRSGGSGGGSG GGSGGGSRVIPVSGPARCLSQSRNLLKTTDDMVKTAREKLKHY SCTAEDIDHEDITRDQTSTLKTCLPLELHKNESCLATRETSSTTR GSCLPPQKTSLMMTLCLGSIYEDLKMYQTEFQAINAALQNHNH QQIILDKGMLVAIDELMQSLNHNGETLRQKPPVGEADPYRVK MKLCILLHAFSTRVVTINRVMGYLSSAGGGGSGGGSQEGSLPD ITIFPNSSLMISQGTFVTVVCSYSDKHDLYNMVRLEKDGSTFME KSTEPYKTEDEFEIGPVNETITGHYSCIYSKGITWSERSKTLELK VIKENVIQTPAPGPTSDTSWLKTYSIYGGGSGGGSEAHKSEIA HRYNDLGEQHFKGLVLIAFSQYLQKCSYDEHAKLVQEVTDFA KTCVADESAANCDKSLHTLFGDKLCAIPNLRENYGELADCCTK QEPERNECFLQHKDDNPSLPPFERPEAEAMCTSFKENPTTFMG

[0182]

		HYLHEVARRHPYFYAPELLYYAEQYNEILTQCCAEADKESCLT PKLDGVKEKALVSSVRQRMKCSSMQKFGERAFKAWAVARLS QTFPNADFAEITKLATDLTKVNKECCHGDLLECADDRAELAKY MCENQATISSKLQTCCDKPLLKKAHCLSEVEHDTMPADLPAIA ADFVEDQEVCKNYAEAKDVFLGTFLYEYSRRHPDYSVSLLLRL AKKYEATLEKCCAEANPPACYGTVLAEFQPLVEEPKNLVKTN CDLYEKLGEYGFQNAILVRYTQKAPQVSTPTLVEAARNLGRV GTKCCTLPEDQRLPCVEDYLSAILNRVCLLHEKTPVSEHVTKC CSGSLVERRPCFSALTVDETYVPKEFKAETFTFHSDICTLPEKEK QIKKQTALAELVKHKPKATAEQLKTVMDDFAQFLDTCCKAAD KDTCFSTEGPNLVTRCKDALAGGGGSGGGSAPTSSSTSSSTAEA QQQQQQQQQQQQHLEQLLMDLQELLSRMENYRNLKLPRMLT FKFYLPKQATELKDLQCLEDELGPLRHVLDLTQSKSFQLEDAE NFISNIRVTVVKLKGSDNTFECQFDDESATVVDFLRRWIAFCQS IISTSPQHHHHHHHHHH

[0183]

[0184] 표 6. 예시적인 인간 이작용성 선형 작제물

서열번호	작제물 명칭	서열
38	12-LAIR1-HSA-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEP GTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP SESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKET SGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYG GGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPF EDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVA TLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEV DVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKA AFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQK FGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCH GDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIA EVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYE YARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFD EFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQV STPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQL CVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFN AETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKA VMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGG GSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTF KFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDL ISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIIST LTHHHHHHHHHH
39	12-LAIR2-HSA-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGSGGGSDAHKS EVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTE

[0185]

		FAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADC CAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEE TFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA ACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVA RLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADL AKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIK QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSE KERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCK ADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSAPTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
40	12-Lum-HSA-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSI YGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSI ISTLTHHHHHHHHHH

[0186]

[0187]

41	12-LAIR1-ABD-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEP GTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP SESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKET SGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYG GGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMT WVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNT LYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSAP TSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTH HHHHHHHHH
42	12-LAIR2-ABD-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGSGGGSKVQLV ESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEW VSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDT AVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEH LLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCL EEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFM CEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
43	12-Lum-ABD-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL

		ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSI YGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM TWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGSA PTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFY MPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNI NVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTH HHHHHHHHH
44	12-LAIR1-HSA-2 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKN FHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
45	12-LAIR2-HSA-2	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG

[0188]

[0189]

	(통상의 링커)	AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSDAH KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDN EETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPAD LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQN LIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSD RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHH HHHHHH
46	12-Lum-HSA-2 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVR PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCAS LQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTE

		CCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQ LKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG LGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
47	12-LAIR1-ABD-2 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM TWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGS GGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRM LTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRP RDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSI ISTLTHHHHHHHHHH
48	12-LAIR2-ABD-2 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSKVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSAPTSSSTKK TQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATE

[0190]

		LKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELK GSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHHHHHHH HH
49	12-Lum-ABD-2 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFG MTWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGG SGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTR MLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLR PRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQ SIISTLTHHHHHHHHHH
50	2-LAIR1-HSA-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPE EDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVL SHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRF TCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGD

[0191]

		NKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSS FFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSL TFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRY YSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMF PCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKT STVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALC LSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDEL MQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNASHHHHHHHHHH
51	2-LAIR2-HSA-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSDAH KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDN EETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPAD LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQN LIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSD RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSIWELK KDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVL GSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSV KSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSAC PAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSG GSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSN MLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNE SCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK SSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHH HHHHH
52	2-Lum-HSA-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ

[0192]

		QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVR PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCAS LQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTE CCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQ LKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG LGGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTP EEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGR FTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTS SFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFS LTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDR YYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGM FPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMAL CLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDE LMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNASHHHHHHHHHH
53	2-LAIR1-ABD-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGM TWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKN TLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGS GGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITW TLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLL LHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWL TTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEY SVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIK PDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQV QGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWS EWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHS QNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEA CLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQAL NFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSY LNASHHHHHHHHHH
54	2-LAIR2-ABD-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK

[0193]

		ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSKVQ LVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLE WVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAE DTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSIWELKKDV YVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSG KTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTD ILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSS RGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPA AEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPL KNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDR VFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGS GGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNML QKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCL NSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSS LEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHHHH HHH
55	2-Lum-ABD-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSKVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSFG MTWVRQAPGKGLEWVSSISGSGSDTLYADSVRGRFTISRDNSK NTLYLQMNSLRAEDTAVYYCTIGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGG SGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGIT WTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLL LLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWW LTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYE YSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDII KPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQ VQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSW SEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHS QNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEA CLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYE DLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQAL NFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSY LNASHHHHHHHHHH
56	2-HSA-LAIR1-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV

[0194]

		ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEP GTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP SESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKET SGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYG GGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEE DGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLS HSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFT CWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDN KEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSF FIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLT FCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYY SSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTST VEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLS SIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELM QALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRV MSYLNASHHHHHHHHHH
57	2-HSA-LAIR2-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSIWELK KDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVL GSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSV KSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSAC PAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSG GSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSN MLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNE SCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK

[0195]

		SSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHH HHHHH
58	2-HSA-Lum-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSIY GQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLYL RNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTP EEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGR FTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTS SFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFS LTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDR YYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGM FPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMAL CLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDE LMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNASHHHHHHHHHH
59	2-ABD-LAIR1-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSKVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCT IGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEPGTVIP LGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASPSESEA RFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKETSGGPD SPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYGGGGSG GGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWT LDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLL HKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLT TISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYS VECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKP

[0196]

		DPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQ GKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSE WASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQ NLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACL PLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDL KMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNF NSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLN ASHHHHHHHHHH
60	2-ABD-LAIR2-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSKVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCT IGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSQEGALPRPSISAEPGTVI SPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLGPSES EARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKESSG GPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSIWELKKD VYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGS GKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWST DILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVK SSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACP AAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKP LKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKD RVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGG SGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNM LQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESC LNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKT MNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSS LEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHHHH HHH
61	2-ABD-Lum-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSKVQLVESGGGL VQPGGSLRLSCAASGFTFSSFGMTWVRQAPGKGLEWVSSISGS GSDTLYADSVRGRFTISRDNSKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYCT IGGSLSPSSQGTLVTVSSGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSIYGQS SPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLYLRNN QIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLKQLKK LHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVNLTFIH LQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLPVSLLT LYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPGNSFNV SSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIKSFCKI LGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTLNGGG GSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGI TWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSL LLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCW WLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKE YEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIR DIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFC VQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSS SWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCL HHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTST VEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLS

[0197]

		SIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELM QALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRV MSYLNASHHHHHHHHHH
62	12-LAIR1-HSA_H464Q-2 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNP KLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKN FHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWI TFCQSIISTLTHHHHHHHHHH
63	12-LAIR2-HSA_H464Q-2 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSDAH KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA

[0198]

		DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDN EETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPAD LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQN LIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSD RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSAPTSS STKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPK KATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVI VLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTHHHH HHHHHH
64	12-Lum-HSA_H464Q-2 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVR PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCAS LQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTE CCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQ LKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG LGGGGSGGGSAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQMILNGINNYKN PKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKPLEEVLNLAQSK NFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYADETATIVEFLNR WITFCQSIISTLTHHHHHHHHHH

[0199]

65	2-LAIR1-HSA_H464Q-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAE PGTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQAS PSESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKE TSGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLY GGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQ CPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCT VATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRP EVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRY KAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASL QKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTEC CHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSH CIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMF LYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAK VFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKV PQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVL NQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPK EFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQL KAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGL GGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPE EDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVL SHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRF TCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGD NKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSS FFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSL TFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRY YSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMF PCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKT STVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALC LSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDEL MQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDR VMSYLNASHHHHHHHHHH
66	2-LAIR2-HSA_H464Q-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSQEGALPRPSISAE PGTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRL GPSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVK ESSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSDAH KSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEV TEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMA DCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDN EETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAAD KAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWA VARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDR ADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPAD LPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSV VLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQN LIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRN LGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSD RVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICT LSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEK CCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSIWELK KDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVL

[0200]

		GSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSV KSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSAC PAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSG GSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSN MLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNE SCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK SSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHH HHHHH
67	2-Lum- HSA_H464Q -12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLS IYGQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLY LRNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSDAHKSEVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQ QCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLC TVATLRETYGEMADCCAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVR PEVDVMCTAFHDNEETFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKR YKAAFTECCQAADKAACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCAS LQKFGERAFKAWAVARLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTE CCHGDLLECADDRADLAKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKS HCIAEVENDEMPADLPSLAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGM FLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYA KVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKK VPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVV LNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVP KEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQ LKAVMDDFAAFVEKCCKADDKETCFAEEGKKLVAASQAALG LGGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTP EEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGR FTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTS SFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFS LTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDR YYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGM FPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMAL CLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDE LMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNASHHHHHHHHHH
68	2- HSA_H464Q -LAIR1-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP

[0201]

		ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSQEEDLPRPSISAEP GTVIPLGSHVTFVCRGPVGVQTFRLERESRSTYNDTEDVSQASP SESEARFRIDSVSEGNAGPYRCIYYKPPKWSEQSDYLELLVKET SGGPDSPDTEPGSSAGPTQRPSDNSHNEHAPASQGLKAEHLYG GGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEE DGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLS HSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFT CWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDN KEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSF FIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLT FCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYY SSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPC LHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTST VEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLS SIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELM QALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRV MSYLNASHHHHHHHHHH
69	2- HSA_H464Q -LAIR2-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGGSGGGSIWELK KDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVL GSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIW STDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSV KSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSAC PAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLK PLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKK DRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSG

[0202]

		GSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSN MLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNE SCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEF KTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQK SSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASHHHHH HHHHH
70	2-HSA_H464Q-Lum-12 (통상의 링커)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAAPTSSSTKKTQLQLEHLLLDLQ MILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQCLEEELKP LEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETTFMCEYAD ETATIVEFLNRWITFCQSIISTLTGGGGSGGGSDAHKSEVAHRF KDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTEFAKTCV ADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADCCAKQEP ERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEETFLKKY LYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKAACLLPK LDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVARLSQRF PKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADLAKYICE NQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPSLAADFV ESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLLLRLAKT YETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIKQNCELF EQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGKVGSKC CKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLQEKTPVSDRVTKCCTE SLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIK KQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCKADDKE TCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGGSGGGSSGQYYDYDFPLSIY GQSSPNCAPECNCPESYPSAMYCDELKLKSVPMVPPGIKYLYL RNNQIDHIDEKAFENVTDLQWLILDHNLLENSKIKGRVFSKLK QLKKLHINHNNLTESVGPLPKSLEDLQLTHNKITKLGSFEGLVN LTFIHLQHNRLKEDAVSAAFKGLKSLEYLDLSFNQIARLPSGLP VSLLTLYLDNNKISNIPDEYFKRFNALQYLRLSHNELADSGIPG NSFNVSSLVELDLSYNKLKNIPTVNENLENYYLEVNQLEKFDIK SFCKILGPLSYSKIKHLRLDGNRISETSLPPDMYECLRVANEVTL NGGGGSGGGSIWELKKDVYVVELDWYPDAPGEMVVLTCDTP EEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDAGQYTCHKGGEV LSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTFLRCEAKNYSGR FTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCGAATLSAERVRG DNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDAVHKLKYENYTS SFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEYPDTWSTPHSYFS LTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICRKNASISVRAQDR YYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGSRNLPVATPDPGM FPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCTSEEIDHEDITKDK TSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCLASRKTSFMMAL CLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQIFLDQNMLAVIDE LMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCILLHAFRIRAVTID RVMSYLNASHHHHHHHHHHH
73	12-LAIR2-HSA-2 (히스티딘 태그 없음)	MRVPAQLLGLLLLWLPGARCAIWELKKDVYVVELDWYPDAP GEMVVLTCDTPEEDGITWTLDQSSEVLGSGKTLTIQVKEFGDA GQYTCHKGGEVLSHSLLLLHKKEDGIWSTDILKDQKEPKNKTF LRCEAKNYSGRFTCWWLTTISTDLTFSVKSSRGSSDPQGVTCG AATLSAERVRGDNKEYEYSVECQEDSACPAAEESLPIEVMVDA VHKLKYENYTSSFFIRDIIKPDPPKNLQLKPLKNSRQVEVSWEY PDTWSTPHSYFSLTFCVQVQGKSKREKKDRVFTDKTSATVICR KNASISVRAQDRYYSSSWSEWASVPCSGGSGGGSGGGSGGGS RNLPVATPDPGMFPCLHHSQNLLRAVSNMLQKARQTLEFYPCT SEEIDHEDITKDKTSTVEACLPLELTKNESCLNSRETSFITNGSCL ASRKTSFMMALCLSSIYEDLKMYQVEFKTMNAKLLMDPKRQI FLDQNMLAVIDELMQALNFNSETVPQKSSLEEPDFYKTKIKLCI LLHAFRIRAVTIDRVMSYLNASGGGSGGGSGGGSQEGALPRPSISAEP GTVISPGSHVTFMCRGPVGVQTFRLEREDRAKYKDSYNVFRLG PSESEARFHIDSVSEGNAGLYRCLYYKPPGWSEHSDFLELLVKE SSGGPDSPDTEPGSSAGTVPGTEASGFDAPGGGSGGGSDAHKS EVAHRFKDLGEENFKALVLIAFAQYLQQCPFEDHVKLVNEVTE FAKTCVADESAENCDKSLHTLFGDKLCTVATLRETYGEMADC CAKQEPERNECFLQHKDDNPNLPRLVRPEVDVMCTAFHDNEE TFLKKYLYEIARRHPYFYAPELLFFAKRYKAAFTECCQAADKA ACLLPKLDELRDEGKASSAKQRLKCASLQKFGERAFKAWAVA RLSQRFPKAEFAEVSKLVTDLTKVHTECCHGDLLECADDRADL AKYICENQDSISSKLKECCEKPLLEKSHCIAEVENDEMPADLPS LAADFVESKDVCKNYAEAKDVFLGMFLYEYARRHPDYSVVLL LRLAKTYETTLEKCCAAADPHECYAKVFDEFKPLVEEPQNLIK QNCELFEQLGEYKFQNALLVRYTKKVPQVSTPTLVEVSRNLGK VGSKCCKHPEAKRMPCAEDYLSVVLNQLCVLHEKTPVSDRVT KCCTESLVNRRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSE KERQIKKQTALVELVKHKPKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCCK ADDKETCFAEEGKKLVAASQAALGLGGGSAPTSSSTKKTQLQL EHLLLDLQMILNGINNYKNPKLTRMLTFKFYMPKKATELKHLQ CLEEELKPLEEVLNLAQSKNFHLRPRDLISNINVIVLELKGSETT FMCEYADETATIVEFLNRWITFCQSIISTLT

[0203]

[0204] **VI. 면역조절성 융합 단백질의 제조 방법**

[0205] 본 발명의 면역조절성 융합 단백질은 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조된다. 일부 양상에서, 본원에 기재된 면역조절성 융합 단백질의 도메인(예를 들어, 콜라겐 결합 도메인, 사이토카인)은 재조합 DNA 기술을 사용하여 형질전환된 숙주 세포에서 제조된다. 이러한 DNA 분자를 제조하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, 펩티드를 코딩하는 서열은 적절한 제한 효소를 사용하여 DNA로부터 절제될 수 있다. 대안적으로, DNA 분자는 화학적 합성 기술, 예컨대 포스포르아미데이트 방법을 사용하여 합성될 수 있다. 또한, 이러한 기술들의 조합이 사용될 수 있다.

[0206] 본 발명의 면역조절성 융합 단백질은 원심분리, 심층 여과, 세포 용해, 균질화, 동결 해동, 친화도 정제, 겔 여과, 크기 교환 크로마토그래피, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피 및 혼합 모드 크로마토그래피를 포함하는 당업계에 공지된 하나 이상의 방법을 사용하여 단리 및 정제된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재 융합 단백질은 단백질 A 수지를 사용한 크기 교환 크로마토그래피에 의해 정제된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 융합 단백질은 Capto™Blue 수지를 사용한 크기 교환 크로마토그래피에 의해 정제된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 융합 단백질은 CaptureSelect™ HSA 수지를 사용한 크기 교환 크

로마토그래피에 의해 정제된다. 특정 실시양태에서, 본원에 기재된 정제된 융합 단백질은 당업계에 공지된 임의의 적합한 방법에 의해 농축된다. 특정 실시양태에서, 정제된 융합 단백질은 0.1-100 mg/ml, 1-50 mg/ml, 또는 10-30 mg/ml의 농도로 농축된다. 특정 실시양태에서, 정제된 융합 단백질은 융합 단백질의 검출가능한 응집 없이 0.1-100 mg/ml, 1-50 mg/ml, 또는 10-30 mg/ml의 농도로 농축된다. 특정 실시양태에서, 정제된 융합 단백질은 융합 단백질의 검출 가능한 응집 없이 약 20 mg/ml의 농도로 농축된다.

[0207] 하나의 예시적인 실시양태에서, IL-12, IL-2, 콜라겐 결합 단백질 및 알부민을 포함하는 서열을 코딩하는 코돈-최적화된 DNA 서열을 합성하고 pD2610-v1 벡터로 클로닝하였다. 플라스미드를 증대를 위해 DH10B 컴피턴트 세포(competent cell)로 형질전환시켰다. 정제된 발현 벡터를 HEK293 세포에 일시적으로 형질감염시켰다. 재조합 단백질을 Q 세파로스 수지 및 분취용 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 사용하여 음이온 교환을 통해 정제하였다.

[0208] **VII. 약학적 조성물 및 투여 방식**

[0209] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적 조성물"은 조성물을 생체내 또는 생체외에서 진단 또는 치료 용도에 특히 적합하게 만드는, 활성 제제와 불활성 또는 활성 담체의 조합을 지칭한다.

[0210] 본원에서 사용되는 용어 "약학적으로 허용되는 담체"는 임의의 표준 약학적 담체, 예컨대 포스페이트 완충된 식염수, 물, 에멀젼(예를 들어, 오일/물 또는 물/오일 에멀젼과 같은) 및 다양한 유형의 습윤제를 지칭한다. 조성물은 또한 안정화제 및 방부제를 포함할 수 있다. 담체, 안정제 및 보조제의 예에 대해서는 예를 들어 문헌 [Martin, Remington's Pharmaceutical Sciences, 15th Ed., Mack Publ. Co., Easton, PA [1975]]을 참조한다.

[0211] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약학적으로 허용되는 염"은 대상체에게 투여시 본 발명의 화합물 또는 이의 활성 대사산물 또는 잔류물을 제공할 수 있는 본 발명의 화합물의 임의의 약학적으로 허용되는 염(예를 들어, 산 또는 염기)을 지칭한다. 당업자에게 공지된 바와 같이, 본 발명의 화합물의 "염"은 무기 또는 유기 산 및 염기로부터 유도될 수 있다. 예시적인 산은 염산, 브롬화수소산, 황산, 질산, 과염소산, 푸마르산, 말레산, 인산, 글리콜산, 락트산, 살리실산, 석신산, 톨루엔-p설폰산, 타르타르산, 아세트산, 시트르산, 메탄설폰산, 에탄설폰산, 포름산, 벤조산, 말론산, 나프탈렌-2-설폰산, 벤젠설폰산 등을 포함하지만, 이에 제한되지 않는다. 옥살산과 같은 다른 산은 그 자체로는 약학적으로 허용되지 않지만, 본 발명의 화합물 및 이의 약학적으로 허용되는 산부가염을 얻는데 있어 중간체로서 유용한 염의 제조에 사용될 수 있다. 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 방부제 및/또는 애주번트와 함께 면역조절성 융합 단백질을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0212] 특정 실시양태에서, 본 개시내용은 약학적으로 허용되는 희석제, 담체, 가용화제, 유화제, 방부제 및/또는 애주번트와 함께 면역조절성 융합 단백질을 포함하는 약학적 조성물을 제공한다.

[0213] 특정 실시양태에서, 치료적으로 사용될 면역조절성 융합 단백질을 포함하는 약학적 조성물의 유효량은 예를 들어 치료적 맥락 및 목적에 따라 달라질 것이다. 따라서, 당업자는 특정 실시양태에 따른 치료를 위한 적절한 투여량 수준이 부분적으로 전달된 분자, 면역조절성 융합 단백질이 사용되는 적응증, 투여 경로, 및 환자의 크기(체중, 신체 표면 또는 장기 크기) 및/또는 상태(연령 및 전반적 건강)에 따라 달라질 것임을 이해할 것이다. 특정 실시양태에서, 임상의는 최적의 치료 효과를 얻기 위해 투여량을 적정하고 투여 경로를 변형시킬 수 있다.

[0214] **VIII. 치료 방법**

[0215] 본원에 기재된 면역조절성 융합 단백질 및/또는 이를 발현하는 핵산은 비정상적 아폽토시스(apoptosis) 또는 분화 과정과 관련된 장애(예를 들어, 세포 증식 장애(예를 들어, 과증식 장애) 또는 세포 분화 장애, 예컨대 암)를 치료하기에 유용하다. 본 개시내용의 방법으로 치료할 수 있는 암의 비제한적 예는 하기에 기재되어 있다.

[0216] 세포 증식 및/또는 분화 장애의 예는 암(예를 들어, 암종, 육종, 전이성 장애 또는 조혈 신생물 장애, 예를 들어, 백혈병)을 포함한다. 전이성 종양은 전립선, 결장, 폐, 유방 및 간의 종양을 포함하지만 이에 제한되지 않는 다수의 원발성 종양 유형에서 발생할 수 있다. 따라서, 예를 들어 면역조절성 융합 단백질을 포함하는 본원에서 사용된 조성물은 암을 앓는 환자에게 투여될 수 있다.

[0217] 본원에서 사용되는 바와 같이, 용어 "암"(또는 "암성"), "과증식성" 및 "신생물성"은 자율 성장 능력(즉, 비정상 상태 또는 빠르게 증식하는 세포 성장을 특징으로 하는 병태)을 갖는 세포를 지칭한다. 과증식성 및 신생물성 질환 상태는 병리학적(즉, 질환 상태를 특징으로 하거나 이를 구성함)으로 분류될 수 있거나 비병리학적(즉, 정상에서 벗어났지만 질환 상태와 관련되지 않음)으로 분류될 수 있다. 상기 용어는 조직병리학적 유형 또는 침습성 단계에 관계없이 모든 유형의 암성 성장 또는 발암성 과정, 전이성 조직 또는 악성으로 형질전환된 세포,

조직 또는 기관을 포함하는 것을 의미한다. "병리학적 과증식" 세포는 악성 종양 성장을 특징으로 하는 질환 상태에서 발생한다. 비병리학적 과증식성 세포의 예는 상처 복구와 관련된 세포의 증식을 포함한다.

[0218] 용어 "암" 또는 "신생물"은 폐, 유방, 갑상선, 림프선 및 림프 조직, 위장 기관 및 비뇨 생식관에 영향을 미치는 것들을 포함하는 다양한 기관계의 악성종양 뿐만 아니라, 일반적으로 대부분의 결장암, 신장 세포 암종, 전립선암 및/또는 고환 종양, 폐의 비소세포 암종, 소장암 및 식도암과 같은 악성종양을 포함하는 것으로 간주되는 선암종을 지칭하기 위해 사용된다.

[0219] 용어 "암종"은 당업계에서 인정된 것으로, 호흡계 암종, 위장계 암종, 비뇨생식계 암종, 고환 암종, 유방 암종, 전립선 암종, 내분비계 암종 및 흑색종을 포함한 상피 또는 내분비 조직의 악성종양을 지칭한다. 면역조절성 융합 단백질은 신장 암종 또는 흑색종을 포함하는 임의의 유형의 암 또는 임의의 바이러스성 질환을 갖거나 갖는 것으로 의심되거나 발병할 위험이 높은 환자를 치료하기 위해 사용될 수 있다. 예시적인 암종은 자궁경부, 폐, 전립선, 유방, 두경부, 결장 및 난소의 조직으로부터 형성되는 것들을 포함한다. 상기 용어는 또한 암종 육종을 포함하며, 이는 암종성 및 육종성 조직으로 구성된 악성 종양을 포함한다. "선암종"은 선상 조직으로부터 유래되거나 또는 종양 세포가 인식 가능한 선상 구조를 형성하는 암종을 지칭한다.

[0220] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조절성 융합 단백질은 암을 치료하기 위해 사용된다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조절성 융합 단백질은 흑색종, 백혈병, 폐암, 유방암, 전립선암, 난소암, 결장암 및 뇌암을 치료하기 위해 사용된다.

[0221] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조절성 융합 단백질은 종양 세포의 성장 및/또는 증식을 억제한다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조절성 융합 단백질은 종양 크기를 감소시킨다. 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 면역조절성 융합 단백질은 원발성 종양의 전이를 억제한다.

[0222] 특정 실시양태에서, 대상체에게 본원에 개시된 면역조절 융합 단백질의 투여는 대상체에게 투여 후 사이토카인 방출 증후군을 초래하지 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 4등급 사이토카인 방출 증후군을 경험하지 않는다. 특정 실시양태에서, 대상체는 저혈압, 장기 독성, 발열 및/또는 보충 산소를 필요로 하는 호흡 곤란으로 이루어진 군으로부터 선택된 4등급 사이토카인 방출 증후군과 관련된 하나 이상의 증상을 경험하지 않는다.

[0223] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 융합 단백질의 투여, 암을 앓는 대상체에서 정맥내로 또는 종양내로 투여될 때, 대상체의 혈청에서 사이토카인의 수준은 재조합 IL-2 및/또는 IL-12의 IV 또는 IT 투여와 비교하여 투여 후 증가된다. 특정 실시양태에서, 대상체의 혈청에서 증가되는 사이토카인은 INFɣ, IP-10 및 MCP-1로부터 선택된다.

[0224] 조합 요법

[0225] 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 다른 요법과 조합하여 사용된다. 일부 실시양태에서, 면역조절성 융합 단백질은 암을 치료하기 위해 추가 치료제와 조합하여 사용된다. 예를 들어, 일부 실시양태에서 면역조절성 융합 단백질은 또 다른 면역요법과 조합하여 사용된다. 예시적인 면역요법은 키메라 항원 수용체(CAR) T 세포 치료제, 종양 관련 항원 표적화 항체, 면역 체크포인트 억제제 및 암 백신을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0226] I. 종양 관련 항원 표적화 항체

[0227] 일부 양상에서, 본 개시내용은 종양 항원을 표적화하는 항체와 함께 사용되거나 수행되는 면역조절 융합 단백질을 제공한다.

[0228] 치료용 모노클로날 항체는 종양 선택적 항원 또는 에피토프를 표적화하여 종양 선택적 치료를 가능하게 하는 약학적 활성제의 부류로서 여겨져 왔다.

[0229] 항체 및 이의 항원 결합 단편을 생산하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있으며, 예를 들어 미국 특허 제7,247,301호, 제7,923,221호 및 미국 특허 출원 2008/0138336에 개시되어 있고, 이들 모두는 그 전체가 본원에 참고로 포함된다.

[0230] 본 개시내용의 방법에 사용될 수 있는 치료용 항체는 임상 시험에서 또는 임상 용도를 위한 개발에서의 사용이 승인된 임의의 당업계에서 인정된 항암 항체를 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 특정 실시양태에서, 하나 초과의 항암 항체가 본 개시내용의 조합 요법에 포함될 수 있다.

[0231] 항암 항체의 비제한적 예는 비제한적으로 다음을 포함한다: HER-2/neu 양성 유방암 또는 전이성 유방암을 치료

하는 데 사용되는 트라스투주맙(캘리포니아주 사우스 샌프란시스코 소재 Genentech의 HERCEPTIWM); 결장직장암, 전이성 결장직장암, 유방암, 전이성 유방암, 비소세포 폐암 또는 신세포 암종을 치료하는 데 사용되는 베바시주맙(Genentech의 AVASTINTM); 비호지킨 림프종 또는 만성 림프구성 백혈병을 치료하는 데 사용되는 리툭시맙(Genentech의 RITUXAWM); 유방암, 전립선암, 비소세포 폐암 또는 난소암 치료에 사용되는 퍼투주맙(Genentech의 OMNITARG™); 결장직장암, 전이성 결장직장암, 폐암, 두경부암, 결장암, 유방암, 전립선암, 위암, 난소암, 뇌암, 췌장암, 식도암, 신세포암, 전립선암, 자궁경부암 또는 방광암을 치료하는 데 사용되는 세툭시맙(뉴욕주 뉴욕 소재 ImClone Systems Incorporated의 ERBITUX™); 결장직장암, 두경부암뿐만 아니라 기타 잠재적인 암 표적을 치료하는 데 사용되는 IMC-1 C1 1(Im Clone Systems Incorporated); CD20 양성, 여포성, 형질전환이 있거나 없는 비호지킨 림프종일 수 있고 그 질환이 리툭시맙에 불응성이며 화학요법 후 재발된 비호지킨 림프종을 치료하는 데 사용되는 토시투모맙 및 토시투모맙 및 요오드 I 131(워싱턴주 시애틀 소재 Corixa Corporation의 BEXXAR XM); In111 이비르투모맙 티욱세탄; Y90 이비르투모맙 티욱세탄; 재발성 여포성 림프종을 포함할 수 있는 림프종 또는 비호지킨 림프종을 치료하는 데 사용되는 I111 이비르투모맙 티욱세탄 및 Y90 이비르투모맙 티욱세탄(매사추세츠주 캠브리지 소재 Biogen Idec의 ZEVALIN™); 재발성 또는 불응성, 저등급 또는 여포성 비호지킨 림프종; 또는 형질전환된 B-세포 비호지킨 림프종; 비소세포 폐암 또는 자궁경부암을 치료하기 위해 사용되는 EMD 7200(EMD Pharmaceuticals, 노스캐롤라이나 더럼); 호지킨 림프종 또는 비호지킨 림프종을 치료하기 위해 사용되는 SGN-30(워싱턴주 보셀 소재 Seattle Genetics의 CD30 항원을 표적으로 하는 유전자 조작된 단클론 항체); 비소세포 폐암을 치료하기 위해 사용되는 SGN-15(Seattle Genetics의 독소루비신에 접합된 루이스y 관련 항원을 표적으로 하는 유전자 조작된 단클론 항체); 급성 골수성 백혈병(AML) 및 골수이형성 증후군(MDS)을 치료하기 위해 사용되는 SGN-33(Seattle Genetics의 CD33 항원을 표적으로 하는 인간화 항체); 다발성 골수종 또는 비호지킨 림프종을 치료하기 위해 사용되는 SGN-40(Seattle Genetics의 CD40 항원을 표적으로 하는 인간화 단클론 항체); 비호지킨 림프종을 치료하기 위해 사용되는 SGN-35(Seattle Genetics의 아우리스타틴 E에 접합된 CD30 항원을 표적으로 하는 유전자 조작된 단클론 항체); 신장암 및 비인두 암종을 치료하기 위해 사용되는 SGN-70(Seattle Genetics의 CD70 항원을 표적으로 하는 인간화 항체); SGN-75(SGN70 항체 및 Seattle Genetics의 아우리스타틴 유도체로 구성된 접합체); 및 흑색종 또는 전이성 흑색종을 치료하기 위해 사용되는 SGN-17/19(Seattle Genetics의 멜팔란 프로드럭에 접합된 항체 및 효소를 함유하는 융합 단백질).

[0232] II. 면역 체크포인트 차단

[0233] 일부 양상에서, 본 개시내용은 면역 체크포인트 억제제 또는 면역 체크포인트 차단제와 함께 사용되거나 수행되는 면역조절성 융합 단백질을 제공한다.

[0234] T 세포 활성화 및 효과기 기능은 "면역 체크포인트"로 지칭되는 공동자극 및 억제 신호에 의해 균형을 이룬다. T 세포 효과기 기능을 조절하는 억제 리간드 및 수용체는 종양 세포에서 과발현된다. 후속적으로, 공동자극 수용체의 효능제 또는 억제 신호의 길항제는 항원 특이적 T 세포 반응의 증폭을 초래한다. 종양 세포를 직접 표적화하는 치료용 항체와 달리, 면역 체크포인트 차단제는 내인성 항종양 활성을 향상시킨다.

[0235] 특정 실시양태에서, 본원에 개시된 방법에서 사용하기에 적합한 면역 체크포인트 차단제는 억제 신호의 길항제, 예를 들어 PD-1, PD-L1, CTLA-4, LAG3, B7-H3, B7-H4 또는 TIM3을 표적화하는 항체이다. 이들 리간드 및 수용체는 문헌[Pardall, D., Nature. 12: 252-264, 2012]에 검토되어 있다.

[0236] 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 억제성 면역조절제로부터의 신호전달을 방해하거나 억제하는 항체 또는 이의 항원 결합 부분이다. 특정 실시양태에서, 면역 체크포인트 차단제는 억제성 면역조절제로부터의 신호전달을 방해하거나 억제하는 소분자이다.

[0237] **실시예**

[0238] 이제 일반적으로 설명되는 본 발명은 하기 실시예를 참조하여 더 쉽게 이해될 것이며, 이는 단지 본 발명의 특정 양상 및 실시양태의 예시 목적으로만 포함되며 본 발명을 제한하려는 것이 아니다.

[0239] **실시예 1: 선형 작제물의 제조 방법**

[0240] 본 발명의 단백질은 전형적으로 재조합 DNA 기술을 사용하여 제조된다. 하나의 예시적 실시양태에서, IL-12, IL-2, 콜라겐 결합 단백질 및 알부민을 포함하는 서열을 코딩하는 코돈 최적화된 DNA 서열을 합성하고 pD2610-v1 벡터로 클로닝하였다. 증대를 위해 플라스미드를 DH10B 컴피턴트 세포로 형질전환시켰다. 정제된 발현 벡터를 HEK293 세포에 일시적으로 형질감염시켰다. 재조합 단백질은 Q 세파로스 수지 및 분취용 크기 배제 크로마토그래피(SEC)를 사용하여 음이온 교환을 통해 정제하였다. 농축된 단백질을 분석용 SEC를 사용하여 생성물 품질

에 대해 평가하였다. 후속적으로, 단백질을 시험관내 및 생체내 평가 전에 또 다른 라운드의 분취용 SEC로 연마하였다.

[0241] 단백질을 원심분리, 심층 여과, 세포 용해, 균질화, 동결 해동, 친화도 정제, 겔 여과, 이온 교환 크로마토그래피, 소수성 상호작용 교환 크로마토그래피 및 혼합 모드 크로마토그래피를 포함하는 당업계에 공지된 방법을 사용하여 단리 및 정제한다.

[0242] **실시예 2: 재조합 콜라겐 결합 융합 단백질은 시험관내에서 콜라겐에 결합한다**

[0243] 콜라겐에 결합하는 콜라겐 결합 면역조절성 분자의 능력을 평가하기 위해, 실시예 1에 설명된 바와 같이 발현되고 정제된 콜라겐 결합 융합 단백질을 선형 융합 작제물 및 항-His 검출을 이용한 ELISA에 의해 콜라겐 I 코팅된 플레이트에 결합하는 능력에 대해 테스트하였다. 간략하게 언급하면, 콜라겐 I(Corning) 코팅된 96웰 플레이트를 실온에서 1시간 동안 1% wt/vol 소 혈청 알부민(BSA)으로 차단하였다. Hisx10-함유 단백질을 증가하는 농도에서 1.5시간 동안 플레이트에서 인큐베이션하였다. 후속적으로, 웰을 세척하고 항-His 태그 검출 항체(Abcam)와 함께 1.5시간 동안 인큐베이션하였다. 결합된 Hisx10-태그된 콜라겐 결합 융합 단백질을 TMB 발색에 이어서 450 nm에서의 흡광도 판독값에서 650 nm에서의 흡광도 판독값을 뺀 값으로 가시화하였다. 도 4a에 도시된 바와 같이, LAIR 함유 작제물은 Lum 함유 작제물과 비교하여 콜라겐에 대한 더 강력한 결합을 달성하였다. 또한, MSA와 IL-2 사이에 루미칸을 배치하는 것은 MSA와 IL-2 사이에 루미칸을 배치하는 것보다 콜라겐에 더 밀접하게 결합할 수 있게 하였다. 도 4b에 도시된 바와 같이, LAIR와 IL-2 사이에 상이한 스페이서를 사용하는 3개의 LAIR 함유 작제물은 유사한 수준의 콜라겐 결합을 달성하였다.

[0244] LAIR 융합은 콜라겐에 강력하게 결합한다. LAIR 융합은 루미칸 융합보다 더 밀접한 친화도로 결합한다. 임의로, 생체내 데이터 및 생물학적 활성에 따라 약하거나 강한 결합을 선택하기 위해.

[0245] **실시예 3: 재조합 콜라겐 결합 융합 단백질은 IL-2 사이토카인 활성을 유지한다**

[0246] 콜라겐의 존재 하에 IL-2 사이토카인 활성을 유지하는 콜라겐 결합 면역조절성 분자의 능력을 평가하기 위해, 샘플을 분석 배지에 연속 희석하고 50μl 희석된 샘플 및 50μl 분석 배지를 정상 조직 배양 플레이트 또는 콜라겐 I(Corning) 코팅된 플레이트에 첨가하고 1시간 동안 인큐베이션하였다. 후속적으로, 약 25,000개의 CTLL-2 세포를 100 μl 분석 배지에서 각 웰로 옮기고 3일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 20 μl Promega Substrate Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent를 각 웰에 첨가하고 37C에서 인큐베이션하고 490 nm에서 흡광도를 판독하였다.

[0247] 도 5a 내지 5d에 도시된 바와 같이, IL-2 및 IL-12 둘 다를 함유하는 이작용성 작제물은 IL-2 단독에 필적하는 수준에서 IL-2 활성을 달성하였다. 또한, IL-2 활성은 콜라겐 결합에 의해 영향을 받지 않으며 스페이서의 선택 또는 콜라겐 결합 도메인의 선택과 무관하다.

[0248] **실시예 4: 재조합 콜라겐 결합 융합 단백질은 IL-12 사이토카인 활성을 유지한다**

[0249] 콜라겐의 존재 하에 IL-2 사이토카인 활성을 유지하는 콜라겐 결합 면역조절성 분자의 능력을 평가하기 위해, 샘플을 분석 배지에 연속 희석하고 50μl 희석된 샘플 및 50 μl 분석 배지를 정상 조직-배양 플레이트 또는 Corning 콜라겐 I 코팅된 플레이트에 첨가하고 1시간 동안 인큐베이션하였다. 후속적으로, 약 15,000개의 2D6 세포를 100 μl 분석 배지에서 각 웰로 옮기고 4일 동안 인큐베이션하였다. 인큐베이션 후, 20 μl Promega Substrate Cell Titer 96 Aqueous One Solution Reagent를 각 웰에 첨가하고 37℃에서 인큐베이션하고 490 nm에서 흡광도를 판독하였다.

[0250] 도 6a 내지 6b에 도시된 바와 같이, IL-2 및 IL-12 둘 다를 함유하는 이작용성 작제물은 IL-12 단독에 필적하는 수준에서 IL-12 활성을 달성하였다. 또한, IL-12 활성은 콜라겐 결합에 의해 영향을 받지 않으며 콜라겐 결합 도메인의 선택과 무관하다.

[0251] **실시예 5: 마우스 흑색종 종양 모델에서 면역조절성 콜라겐 결합 분자 및 항-종양 항원 항체의 시너지 효과**

[0252] 이작용성 작제물, 및 일작용성 작제물들의 조합의 효능 및 독성을 평가하기 위해, C57BL/6 마우스에 0.1 ml PBS 중 200,000개의 B16F10 세포를 우측 후방 옆구리에서 접종하였다. 접종(0일) 후 9일 후, 마우스를 처리군으로 무작위 배정하였다(n=10). 마우스를 0일 및 6일차에 100 pmol의 (1) PBS, (2) MSA를 포함하는 IL-2 일작용성 선형 작제물(MSA-2)과 MSA를 포함하는 IL-12 일작용성 선형 작제물(12-MSA)의 조합, (3) MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-2 일작용성 선형 작제물(LAIR-MSA-2)과 MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 IL-12 일작용성 선형 작제물(12-MSA-LAIR)의 조합, (4) MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물 12-

Lum-MSA-2 및 (5) MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물 12-LAIR-MSA-2을 이용하여 100 pmol의 종양내 주사로 처리하였다. 마우스를 적어도 주 2회 종양 성장 및 체중 감소에 대해 모니터링하였고, 빈사 상태로 판명된 경우, 체중 감소 >20%인 경우 또는 종양 체적 >3,000 mm3인 경우 안락사시켰다.

[0253] 도 7a 내지 7b에 도시된 바와 같이, 이작용성 작제물 또는 일작용성 작제물들의 조합에 의한 처리 시 종양 성장 및 체중은, 두 이작용성 선형 작제물 12-Lum-MSA-2 및 12-LAIR-MSA-2 모두가 일작용성 작제물이 콜라겐 결합 도메인을 함유하는지 여부에 관계없이 일작용성 작제물들의 조합과 비교하여, 사이토카인의 전신 노출과 관련된 독성을 설명하는 체중 감소의 결여로 표시되는 우수한 안전성 프로파일을 입증하였음을 보여준다. 12-Lum-MSA-2 및 12-LAIR-MSA-2 둘 다는 유의한 종양 성장 억제를 달성하였다.

[0254] **실시예 6: B16F10 모델의 선형 작제물 단일요법 - 압스코팔 효과 및 이중 옆구리 모델**

[0255] MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물의 용량-반응 치료 효능을 추가로 평가하기 위해, 12-LAIR-MSA-2를 C57BL/6 마우스의 이중 옆구리 접종된 피하 B16F10 흑색종 동계 모델에서 평가하였다. 대조군 C57BL/6 마우스에 10일 후 우측 후방 옆구리(처리된 종양 플롯) 또는 좌측 후방 옆구리(미처리된 종양 플롯)에서 0.1 mL PBS 중 200,000개의 B16F10 세포를 접종하였다. 연구 중인 다른 마우스에 10d 후 우측 후방 옆구리 및 좌측 후방 옆구리에서 0.1 mL PBS 중 200,000개의 B16F10 세포를 접종하였다. 우측 후방 옆구리에 종양을 접종(0일)한지 8일 후, 마우스를 처리군(n=15)으로 무작위 배정하였다. 마우스를 0일, 6일 및 12일차에 우측 후방 옆구리 종양에서 표시된 용량의 12-LAIR-MSA-2의 종양내 주사로 처리하였다. 마우스를 적어도 주 2회 양쪽 옆구리에서의 종양 성장 및 체중 감소에 대해 모니터링하였고, 빈사 상태로 판명된 경우, 체중 감소 >20%인 경우 또는 총 종양 체적 >3,000 mm^3인 경우 안락사시켰다.

[0256] 도 8a 내지 8b에 도시된 바와 같이, 테스트된 모든 용량 수준에서의 이작용성 선형 작제물 12-LAIR-MSA-2는 처리된 종양(도 8a) 및 미처리된 종양(도 8b) 둘 다에서 유의한 종양 성장 억제를 달성하였으며, 이는 압스코팔 효과를 입증한다.

[0257] **실시예 7: B16F10 모델에서 선형 작제물 비교**

[0258] 다양한 이작용성 작제물의 효능 및 독성을 B16F10 마우스 모델에서 평가하였다. C57BL/6 마우스에 0.1 ml PBS 중 200,000개의 B16F10 세포를 우측 후방 옆구리에서 접종하였다. 접종(0일) 후 7일차에, 마우스를 처리군으로 무작위 배정하였다(n=10). 마우스를 0일 및 6일차에 400 pmol의 (1) PBS 대조군, (2) 12-LAIR-MSA-2, (3) 12-LAIR-MSA_H464Q-2, (4) 12-LAIR-ABD-2 및 (5) 12-Lum-MSA-2의 종양내 주사로 처리하였다. 마우스를 적어도 주 2회 종양 성장 및 체중 감소에 대해 모니터링하였고, 빈사 상태로 판명된 경우, 체중 감소 >20%인 경우 또는 종양 체적 >3,000 mm^3인 경우 안락사시켰다.

[0259] 도 9a 내지 9c에 도시된 바와 같이, 테스트된 모든 이작용성 작제물은 유의한 종양 성장 억제를 달성하였고, PBS 대조군과 비교하여 체중 감소의 결여에 의해 반영되는 양호한 안전성 프로파일 및 동물의 연장된 생존을 입증하였다.

[0260] **실시예 8: B16F10 모델의 선형 작제물 - 체크포인트 조합**

[0261] 체크포인트 억제제 항-PD1 또는 항-CTLA와 조합된 12-LAIR-MSA-2를 평가하기 위해, C57BL/6 마우스에 0.1 mL PBS 중 200,000개의 B16F10 세포를 우측 후방 옆구리에서 접종하였다. 접종(0일) 후 7일차에, 마우스를 처리군으로 무작위 배정하였다(n=10). 마우스를 표시된 바와 같이 PBS 또는 400 pmol의 12-LAIR-MSA-2의 종양내(IT) 주사 및 이소타입 대조군(래트 IgG2a), 항-PD1(클론 RMP1-14) 또는 항-CTLA4의 복강내(IP) 주사로 처리하였다. IT 주사는 0일, 6일 및 12일차에 수행한 반면, IP 주사는 연구 종료까지 BIW로 수행하였다. 마우스를 적어도 주 2회 종양 성장 및 체중 감소에 대해 모니터링하였고, 빈사 상태로 판명된 경우, 체중 감소 >20%인 경우 또는 종양 체적 >3,000 mm^3인 경우 안락사시켰다.

[0262] 도 10a 내지 10b에 도시된 바와 같이, 항-PD1 또는 항-CTLA4 단독으로의 처리는 종양 성장 억제에 영향을 미치지 않았다. 이작용성 작제물 12-LAIR-MSA-2 단독으로의 처리는 유의한 종양 성장 억제를 초래하였다. 12-LAIR-MSA-2의 항종양 활성은 항-PD1 또는 항-CTLA4와의 조합에 의해 더욱 향상되었다. 도 10c에 도시된 바와 같이, 항-PD1 또는 항-CTLA4를 이작용성 작제물 12-LAIR-MSA-2에 첨가하는 것은 12-LAIR-MSA-2 단독으로의 처리와 비교하여 추가적인 체중 감소를 초래하지 않았다.

[0263] **실시예 9: MC38 모델의 선형 작제물 단일요법 - 안전성 및 효능**

[0264] MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물 12-LAIR-MSA-2의 용량-반응 치료 효능을 C57BL/6 마우스의 MC38 모델에서 평가하였다. C57BL/6 마우스에 0.1 mL PBS 중 1,000,000개의 MC38 세포를 우측 후방 옆구리에서 접종하였다. 접종(0일) 후 6일 후, 마우스를 처리군으로 무작위 배정하였다(n=10). 마우스를 0일 및 6일차에 표시된 용량의 12-LAIR-MSA-2의 종양내 주사로 처리하였다. 마우스를 적어도 주 2회 종양 성장 및 체중 감소에 대해 모니터링하였고, 빈사 상태로 판명된 경우, 체중 감소 >20%인 경우 또는 종양 체적 >3,000 mm^3인 경우 안락사시켰다.

[0265] 도 11a에 도시된 바와 같이, 모든 용량 수준에서의 12-LAIR-MSA-2로의 처리는 유의한 종양 성장 억제를 초래하였다. 또한, 가장 높은 완전 반응(CR) 비율을 초래하는 가장 높은 용량 수준에서의 처리에서 용량 반응이 관찰되었다. 도 11b에 도시된 바와 같이, 처리군 중 어느 것도 유의한 체중 감소를 나타내지 않았다.

[0266] **실시예 10: MC38 모델에서 선형 작제물 비교**

[0267] 다양한 이작용성 작제물의 효능 및 독성을 B16F10 마우스 모델에서 평가하였다. 마우스는 0일과 6일차에 표시된 용량의 PBS, 12-LAIR-MSA-2, 12-LAIR-ABD-2 및 12-Lum-MSA-2의 종양내 주사로 처리하였다. 마우스는 표시된 경우 3주 동안 이소타입 대조군(래트 IgG2a) 또는 항-PD1(클론 RMP1-14) BIW의 복강내 주사로 처리하였다. 마우스를 적어도 주 2회 종양 성장 및 체중 감소에 대해 모니터링하였고, 빈사 상태로 판명된 경우, 체중 감소 >20%인 경우 또는 종양 체적 >3,000 mm^3인 경우 안락사시켰다.

[0268] 도 12a에 도시된 바와 같이, 상이한 콜라겐 결합 도메인, 또는 IL-2와 콜라겐 결합 도메인 사이의 스페이서를 함유하는 이작용성 작제물은 모두 유의한 종양 성장 억제 및 CR 비율을 초래하였다. 대조적으로, 동일한 모델에서 항-PD1로의 처리는 유사한 정도의 종양 성장 제어를 달성하였고 어떠한 치유도 초래하지 않았다. 도 12b에 도시된 바와 같이, 처리군 중 어느 것도 유의한 체중 감소를 나타내지 않았다.

[0269] **실시예 11: CT26 모델에서 선형 작제물 단일요법 - 안전성 및 효능**

[0270] MSA 및 콜라겐 결합 도메인을 포함하는 이작용성 선형 작제물, 12-LAIR-MSA-2의 용량-반응 치료 효능을 BALB/c 마우스의 CT26 모델에서 평가하였다. BALB/c 마우스에 0.1 mL PBS 중 500,000개의 CT26 세포를 우측 후방 옆구리에서 접종하였다. 접종(0일) 6일 후, 마우스를 처리군으로 무작위 배정하였다(n=10). 마우스는 표시된 용량의 PBS 또는 12-LAIR-MSA-2의 종양내 주사로 처리하고, 처리는 0일, 6일 및 12일차에 실시하였다. 마우스는 표시된 경우 3주 동안 이소타입 대조군(래트 IgG2a) 또는 항-PD1(클론 RMP1-14) BIW의 복강내 주사로 처리하였다. 마우스를 적어도 주 2회 종양 성장 및 체중 감소에 대해 모니터링하였고, 빈사 상태로 판명된 경우, 체중 감소 >20%인 경우 또는 종양 체적 >3,000 mm^3인 경우 안락사시켰다.

[0271] 도 13a 내지 13b에 도시된 바와 같이, 다양한 용량 수준 또는 투여 빈도에서 12-LAIR-MSA-2로 처리 시 종양 성장 억제 및 체중 변화. 처리군 중 어느 것도 체중 감소를 나타내지 않았고, 용량 의존적 항-종양 활성이 관찰되었다.

[0272] **실시예 12: MC38 모델에서 선형 작제물 비교**

[0273] 다양한 이중-기능성 작제물의 효능 및 독성을 B16F10 마우스 모델에서 평가하였다. BALB/c 마우스에 0.1 mL PBS에 담긴 500,000개의 CT26 세포를 우측 후방 옆구리에 접종하였다. 접종(0일) 6일 후, 마우스를 처리군으로 무작위 배정하였다(n=10). 마우스를 표시된 용량의 PBS, 12-LAIR-MSA-2, 12-LAIR-ABD-2 및 12-Lum-MSA-2의 종양내 주사로 표시된 횟수만큼 처리하고, 처리는 0일, 6일 및 12일차에 실시하였다. 마우스는 표시된 경우 3주 동안 이소타입 대조군(래트 IgG2a) 또는 항-PD1(클론 RMP1-14) BIW의 복강내 주사로 처리하였다. 마우스를 적어도 주 2회 종양 성장 및 체중 감소에 대해 모니터링하였고, 빈사 상태로 판명된 경우, 체중 감소 >20%인 경우 또는 종양 체적 >3,000 mm^3인 경우 안락사시켰다.

[0274] 도 14a 및 14b에 도시된 바와 같이, 상이한 콜라겐 결합 도메인, 또는 IL-2와 콜라겐 결합 도메인 사이의 스페이서를 함유하는 이작용성 작제물은 모두 유의한 종양 성장 억제를 초래하였다. 대조적으로, 동일한 모델에서 항-PD1로의 처리는 종양 성장 억제를 달성하지 않았다. 처리군 중 어느 것도 체중 감소를 나타내지 않았다.

[0275] **실시예 13: B16F10 모델의 선형 작제물 - IT 및 IV 투여**

[0276] 12-LAIR-MSA-2 작제물의 정맥내(IV) 투여와 비교하여 종양내(IT)의 효능을 B16F10 마우스 모델에서 평가하였다. C57BL/6 마우스에 0.1 mL PBS 중 200,000개의 B16F10 세포를 우측 후방 옆구리에서 접종하였다. 접종(0일) 7일

후, 마우스를 처리군으로 무작위 배정하였다(n=10). 마우스를 400 pmol의 PBS 대조군 또는 12-LAIR-MSA-2의 정맥내 또는 종양내 주사로 처리하였다. 투여 후 2시간 또는 24시간차에, 혈청 중의 12-LAIR-MSA-2의 양을 측정하였다(도 15a). 2시간 후, IV와 비교하여 IT 전달될 때 융합 단백질의 혈청 수준이 유의하게 감소되었다. 24시간 후, IT 또는 IV에 의해 융합 단백질을 투여한 마우스에서 매우 낮은 수준의 융합 단백질이 검출되었다. 사이토카인 인터페론 감마(INF-γ), 인터페론 감마 유도성 단백질(IP-10) 및 단핵구 화학주성 단백질-1(MCP-1)도 IT 또는 IV 투여에 의해 융합 단백질 투여 후 2시간 또는 24시간차에 측정하였다(도 15b 내지 15d). 24시간 후 사이토카인 수준은 IT 또는 IV에 의해 융합 단백질을 투여한 마우스와 비교했을 때 유의하게 상이하지 않았다. 그러나, 생존에 의해 측정된 치료 효능은 IV 투여와 비교하여 IT 투여에 의해 융합 단백질을 투여받은 마우스에서 유의하게 개선되었다(도 15e). 이러한 결과는 본원에 기재된 융합 단백질이 종양내 투여에 의해 융합 단백질이 투여될 때 융합 단백질의 혈청 농도를 감소시키고 대상체의 생존을 향상시키는 데 효과적이라는 것을 확인시켜 준다.

[0277] 참조에 의한 포함

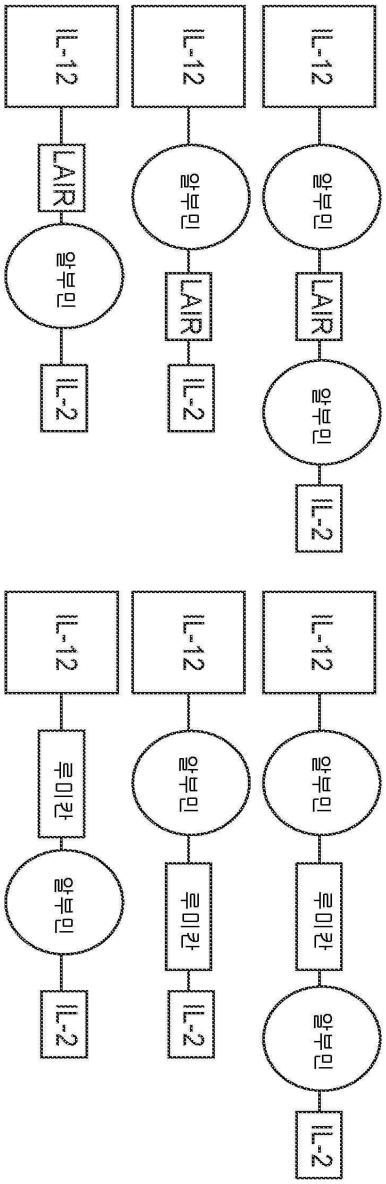
[0278] 본원에 인용된 특허 문서 및 과학 논문 각각의 전체 개시내용은 모든 목적을 위해 참조로 포함된다.

[0279] 등가물

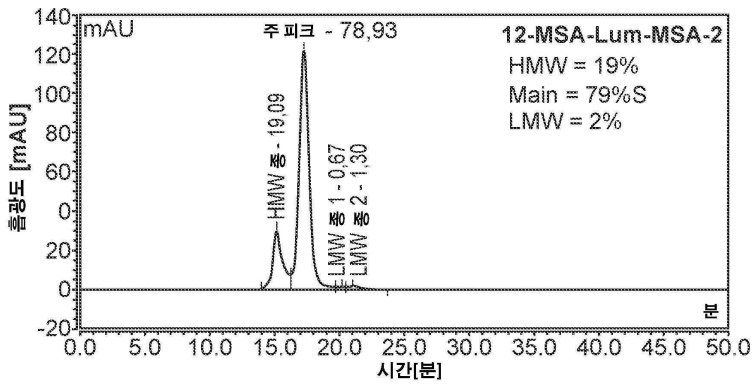
[0280] 본 개시내용은 이의 본질적 특성으로부터 벗어나지 않으면서 다른 구체적 형태로 구현될 수 있다. 따라서, 상기 실시양태는 본원에 기재된 본 개시내용을 제한하기보다는 오히려 예시하는 것으로 간주되어야 한다. 본 개시내용의 범위는 상기 설명에 의해서보다는 오히려 첨부된 청구범위에 의해 나타내어지고, 청구범위의 등가의 의미 및 범위 내에 있는 모든 변경은 본 발명에서 구체화되는 것으로 의도된다.

도면

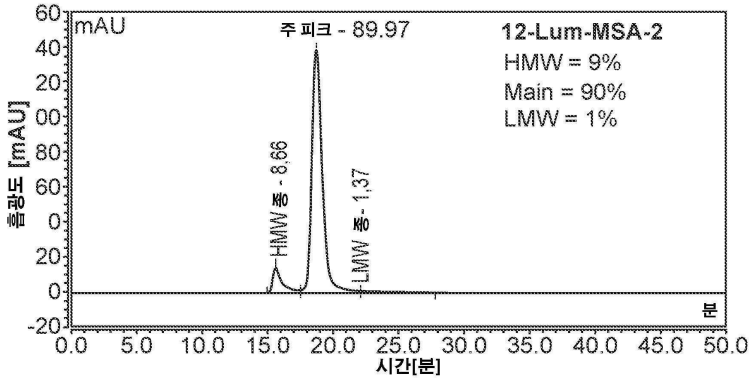
도면1


IL-12
LAIR
올뉴맙
IL-2
IL-12
올뉴맙
LAIR
IL-2
IL-12
올뉴맙
LAIR
올뉴맙
IL-2
IL-12
리나클
올뉴맙
IL-2
IL-12
올뉴맙
리나클
IL-2
IL-12
올뉴맙
리나클
올뉴맙
IL-2

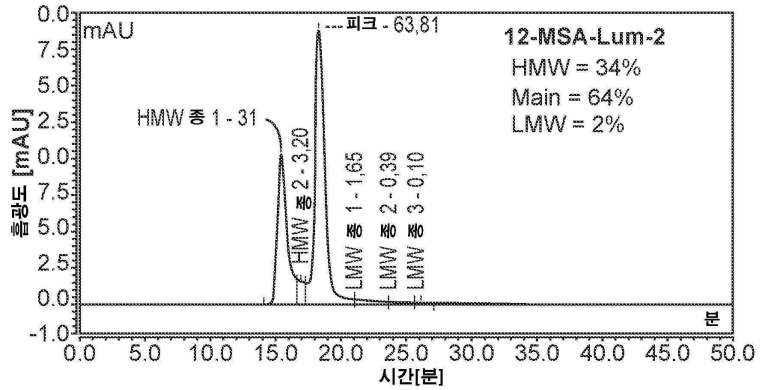
도면2a


mAU
주 피크 - 78,93
12-MSA-Lum-MSA-2
HMW = 19%
Main = 79%S
LMW = 2%
HMW 종 - 19,09
LMW 종 1 - 0,67
LMW 종 2 - 1,30
분
흡광도 [mAU]
시간[분]

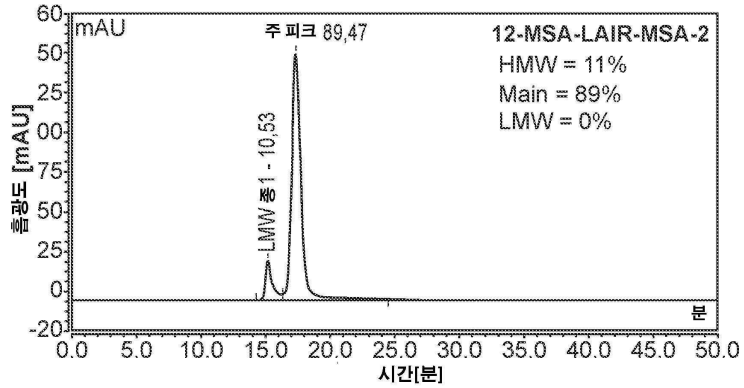
도면2b



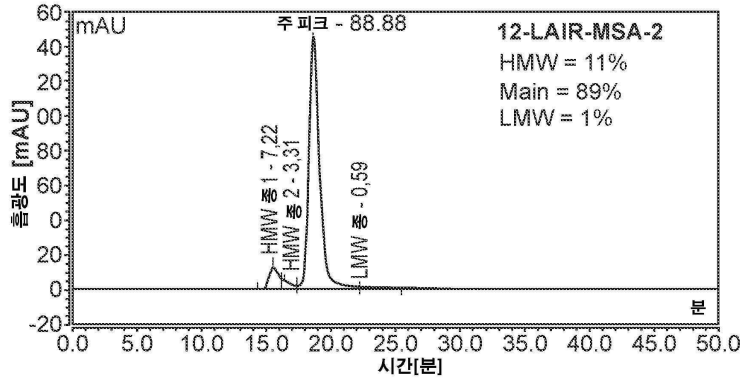
도면2c



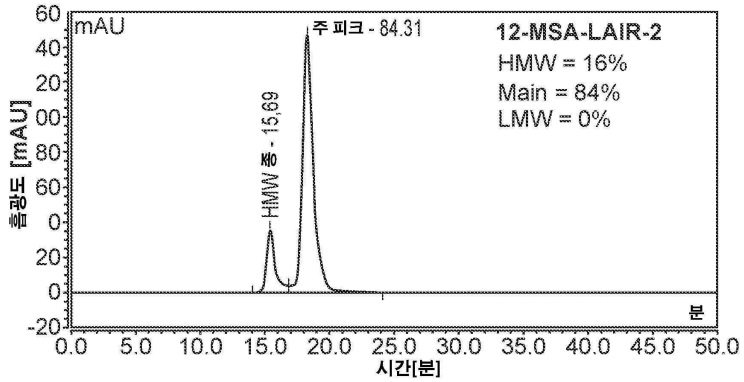
도면2d



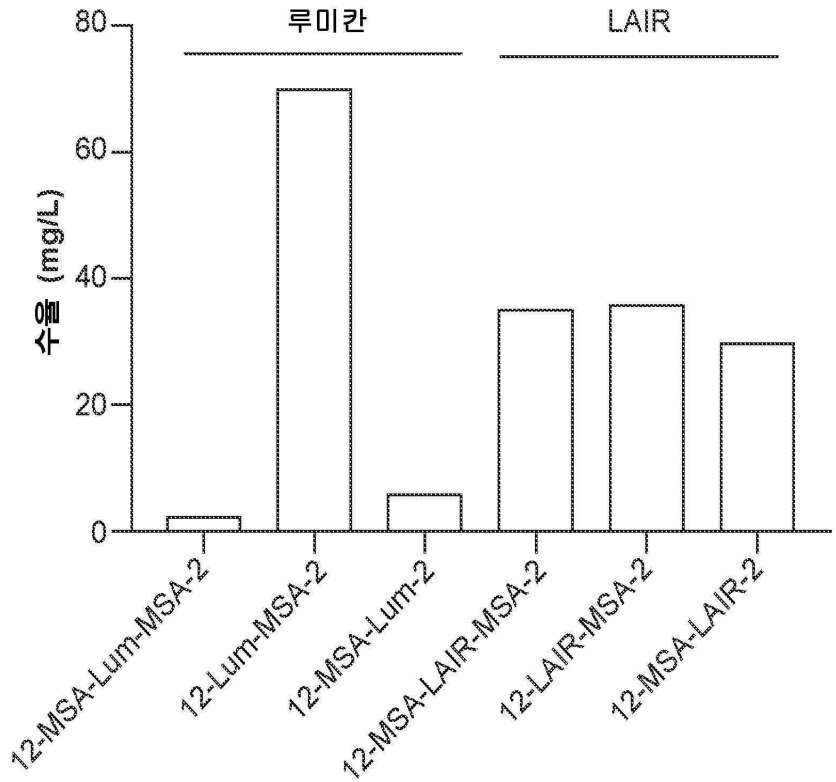
도면2e



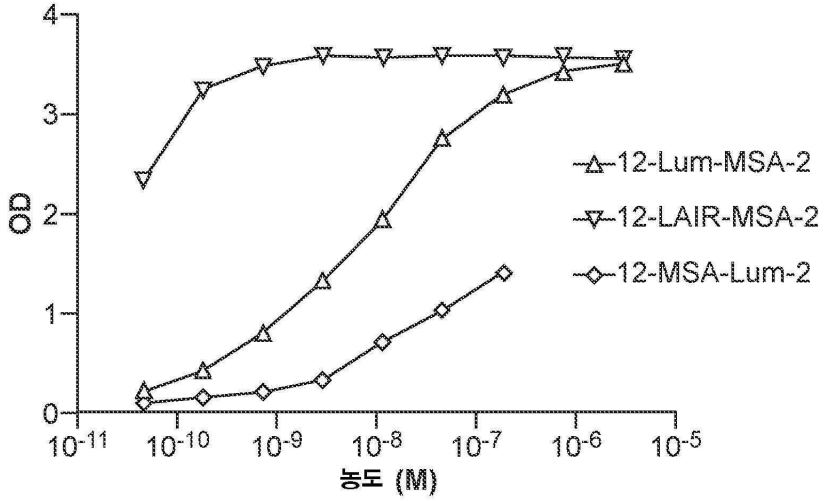
도면2f



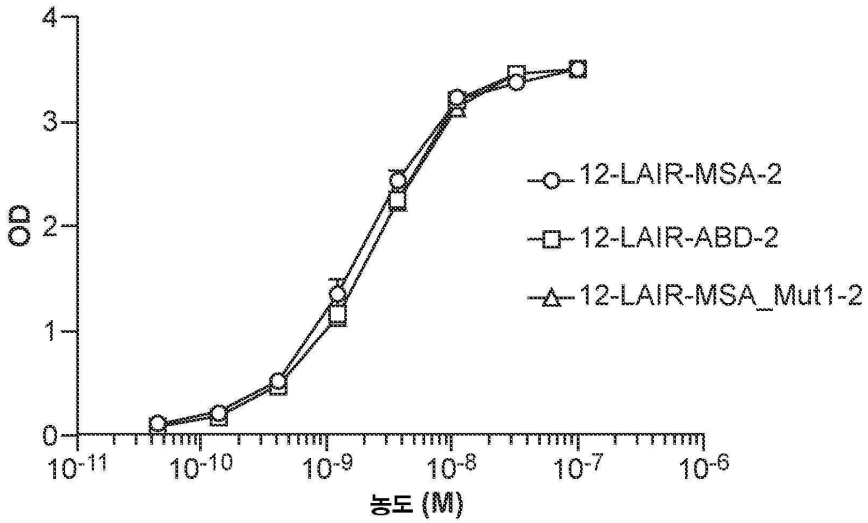
도면3



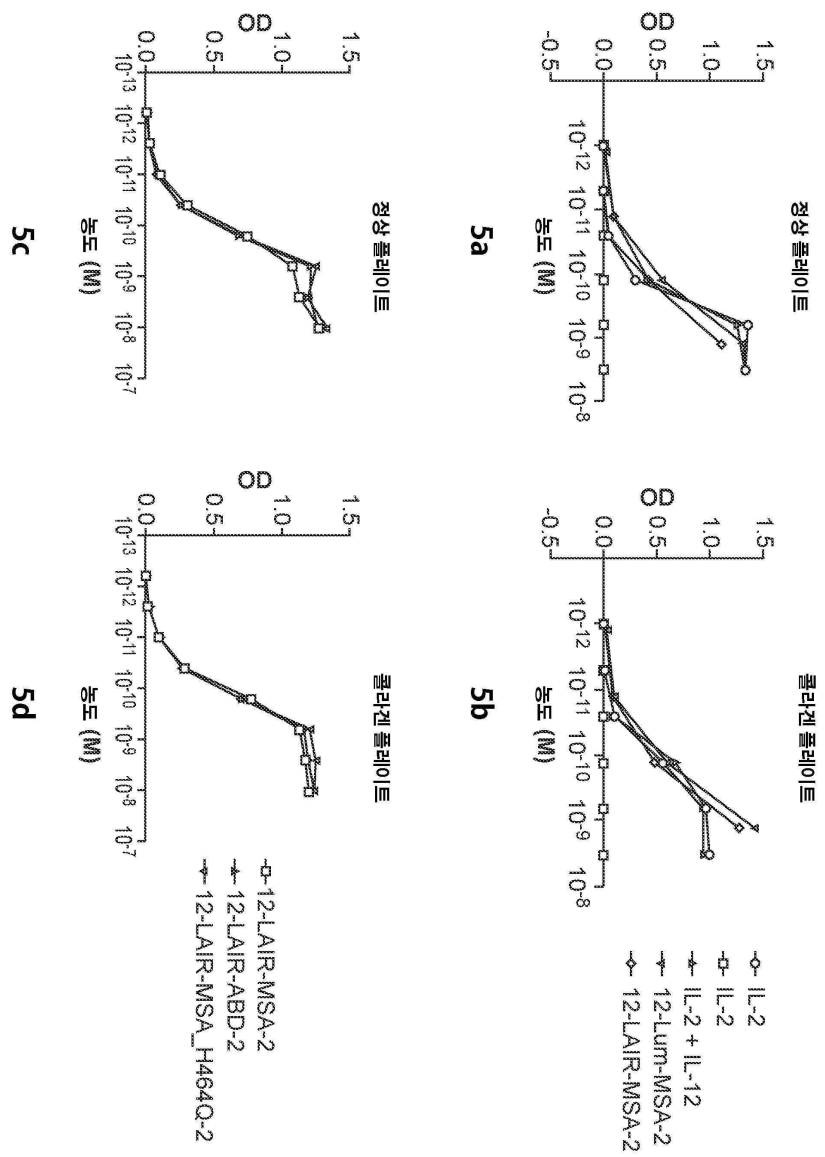
도면4a


4
3
2
1
0
OD
12-Lum-MSA-2
12-LAIR-MSA-2
12-MSA-Lum-2
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
10-5
농도 (M)

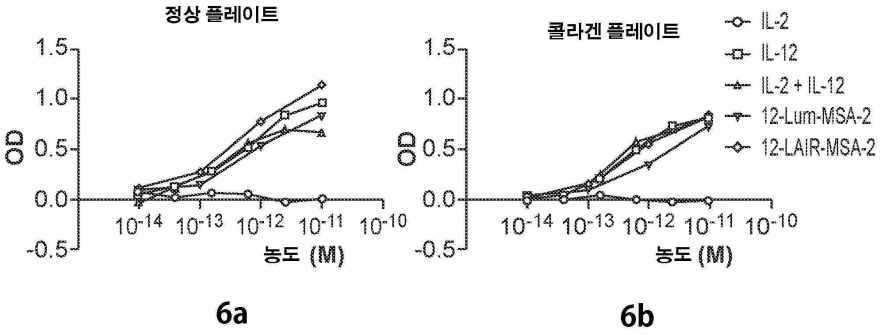
도면4b


4
3
2
1
0
OD
12-LAIR-MSA-2
12-LAIR-ABD-2
12-LAIR-MSA_Mut1-2
10-11
10-10
10-9
10-8
10-7
10-6
농도 (M)

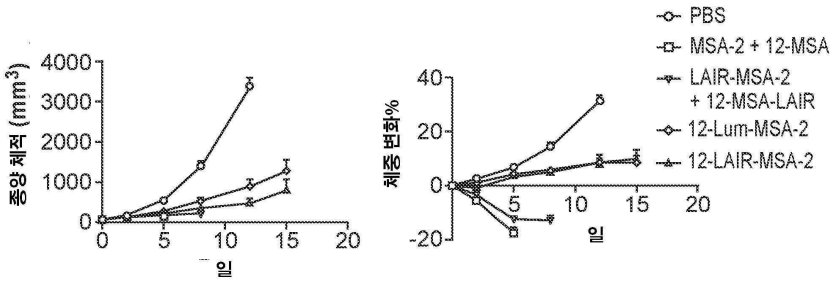
도면5


5a
정상 플레이트
OD
농도 (M)
5b
콜라겐 플레이트
IL-2
IL-2
IL-2 + IL-12
12-Lum-MSA-2
12-LAIR-MSA-2
5c
정상 플레이트
5d
콜라겐 플레이트
12-LAIR-MSA-2
12-LAIR-ABD-2
12-LAIR-MSA_H464Q-2

도면6

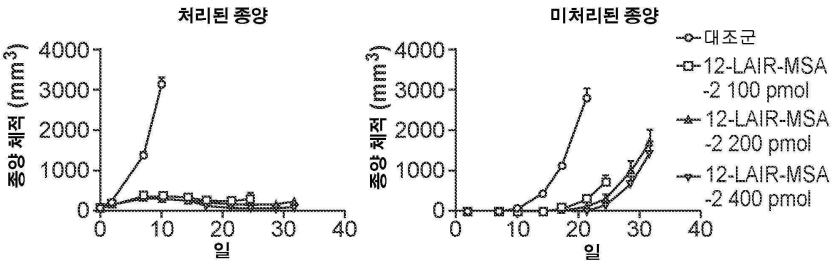

정상 플레이트
콜라겐 플레이트
OD
농도 (M)
IL-2
IL-12
IL-2 + IL-12
12-Lum-MSA-2
12-LAIR-MSA-2
6a
6b

도면7



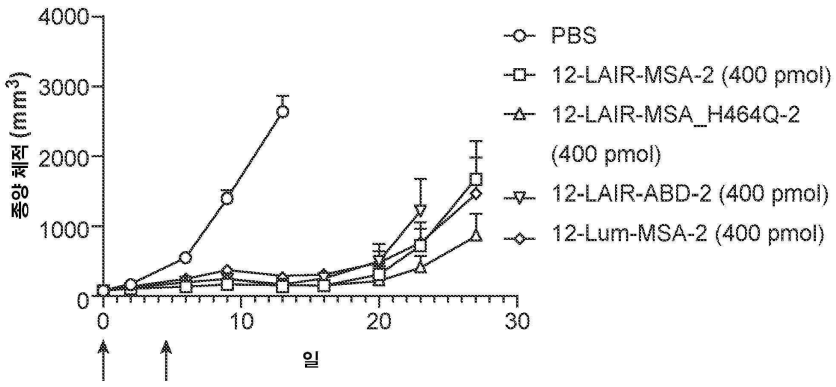
7a 7b

도면8

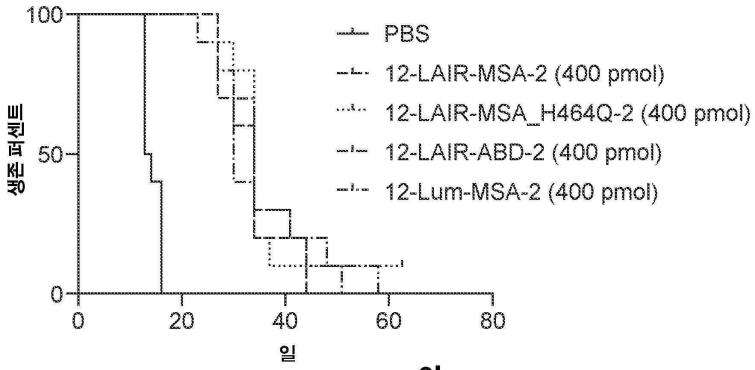


8a 8b

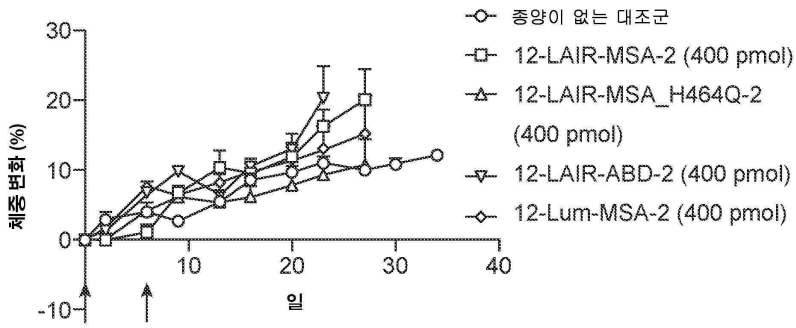
도면9


4000
3000
2000
1000
0
종양 체적 (mm3)
0
10
20
30
일
PBS
12-LAIR-MSA-2 (400 pmol)
12-LAIR-MSA_H464Q-2
(400 pmol)
12-LAIR-ABD-2 (400 pmol)
12-Lum-MSA-2 (400 pmol)

9a

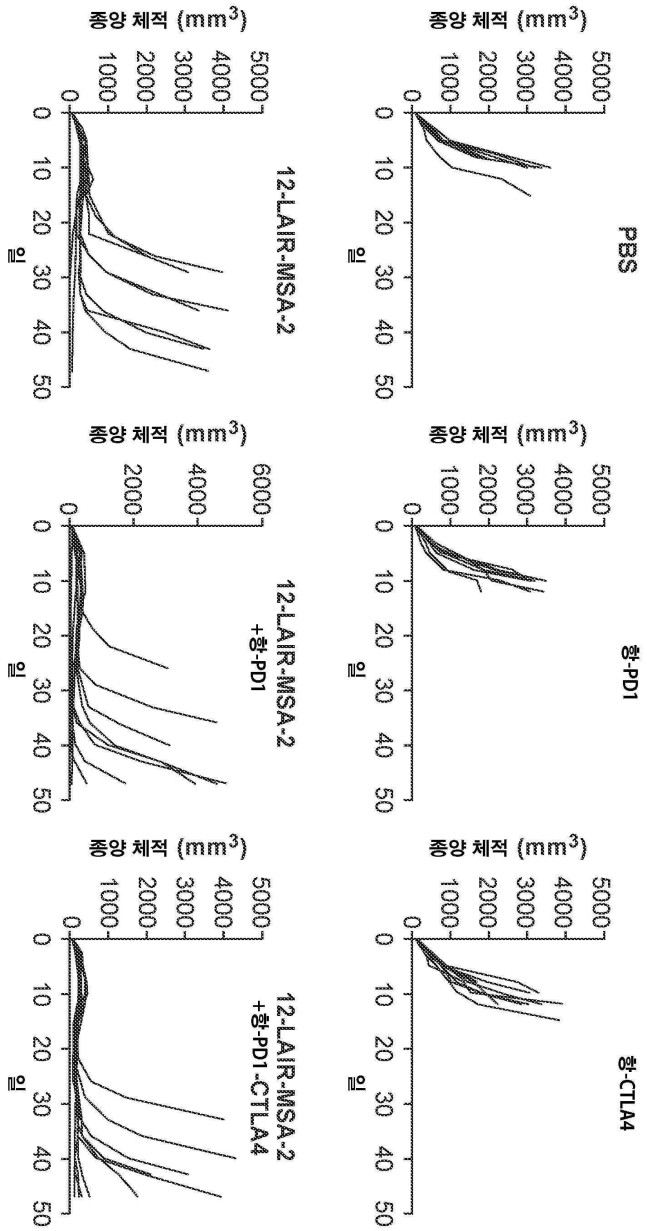

100
50
0
생존 퍼센트
0
20
40
60
80
일
PBS
12-LAIR-MSA-2 (400 pmol)
12-LAIR-MSA_H464Q-2 (400 pmol)
12-LAIR-ABD-2 (400 pmol)
12-Lum-MSA-2 (400 pmol)

9b

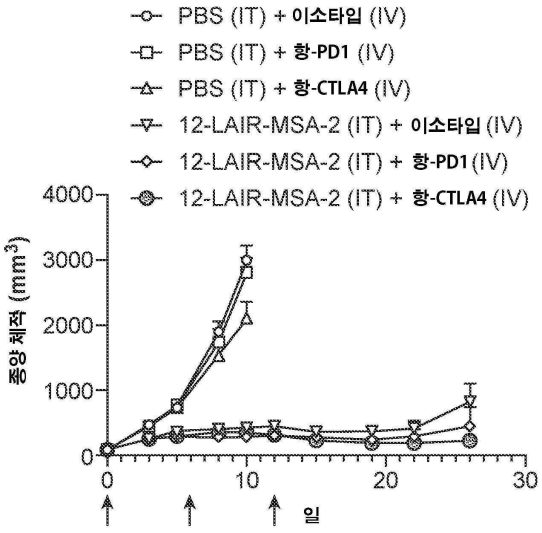

30
20
10
0
-10
체중 변화 (%)
10
20
30
40
일
종양이 없는 대조군
12-LAIR-MSA-2 (400 pmol)
12-LAIR-MSA_H464Q-2
(400 pmol)
12-LAIR-ABD-2 (400 pmol)
12-Lum-MSA-2 (400 pmol)

9c

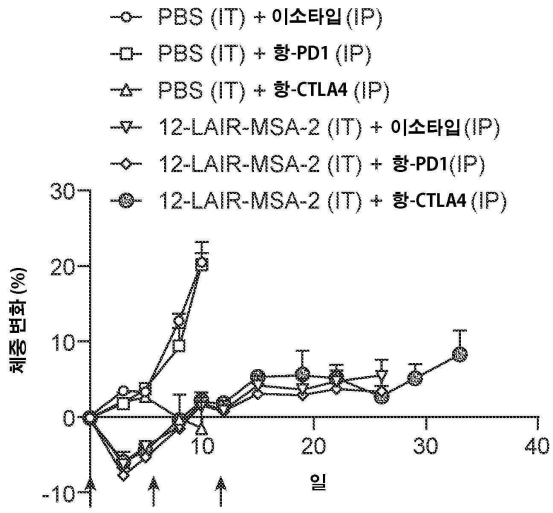
도면10a


종양 체적 (mm3)
일
PBS
12-LAIR-MSA-2
항-PD1
12-LAIR-MSA-2 +항-PD1
항-CTLA4
12-LAIR-MSA-2 +항-PD1-CTLA4

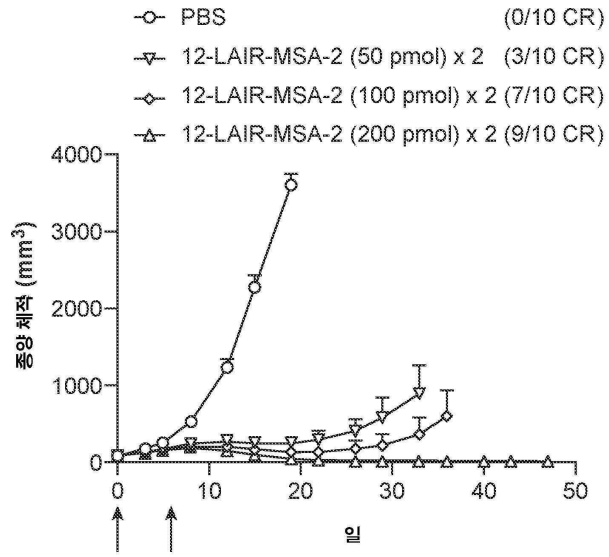
도면10b


PBS (IT) + 이소타입 (IV)
PBS (IT) + 항-PD1 (IV)
PBS (IT) + 항-CTLA4 (IV)
12-LAIR-MSA-2 (IT) + 이소타입 (IV)
12-LAIR-MSA-2 (IT) + 항-PD1 (IV)
12-LAIR-MSA-2 (IT) + 항-CTLA4 (IV)
종양 체적 (mm3)
4000
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
일

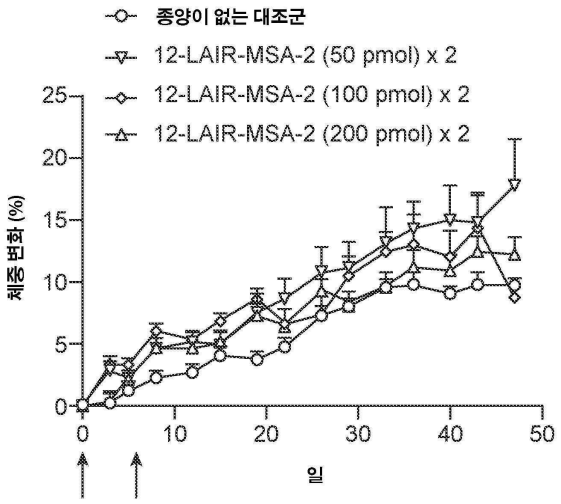
도면10c


PBS (IT) + 이소타입 (IP)
PBS (IT) + 항-PD1 (IP)
PBS (IT) + 항-CTLA4 (IP)
12-LAIR-MSA-2 (IT) + 이소타입 (IP)
12-LAIR-MSA-2 (IT) + 항-PD1 (IP)
12-LAIR-MSA-2 (IT) + 항-CTLA4 (IP)
체중 변화 (%)
30
20
10
0
-10
10
20
30
40
일

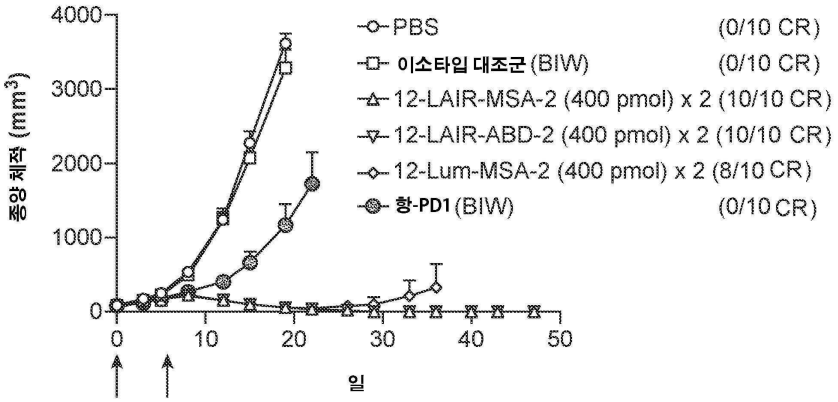
도면11a



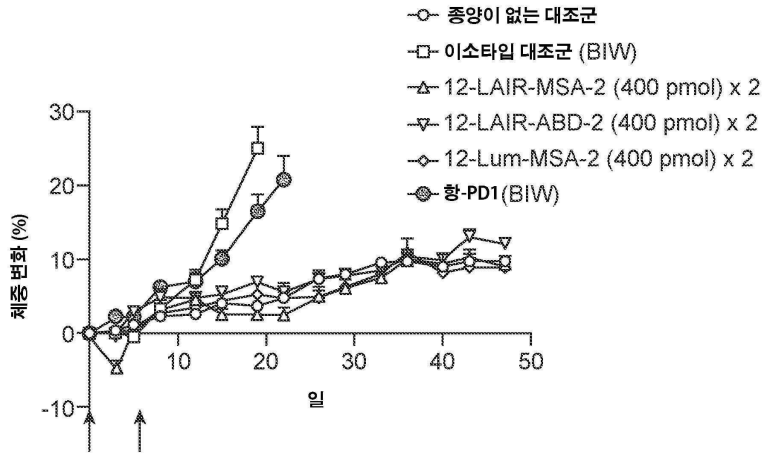
도면11b



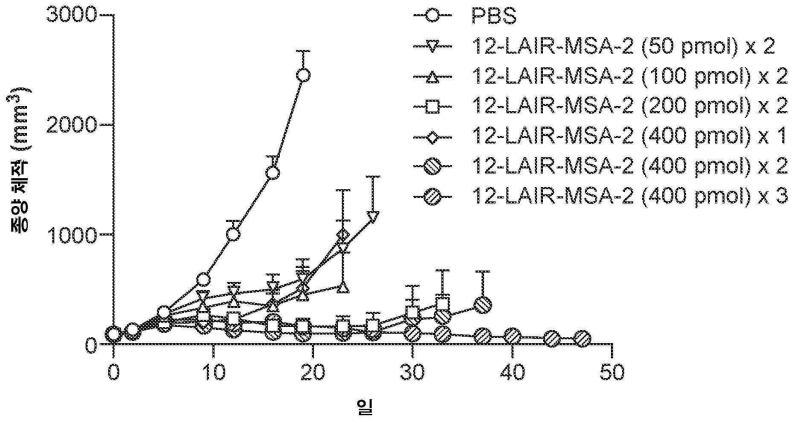
도면12a



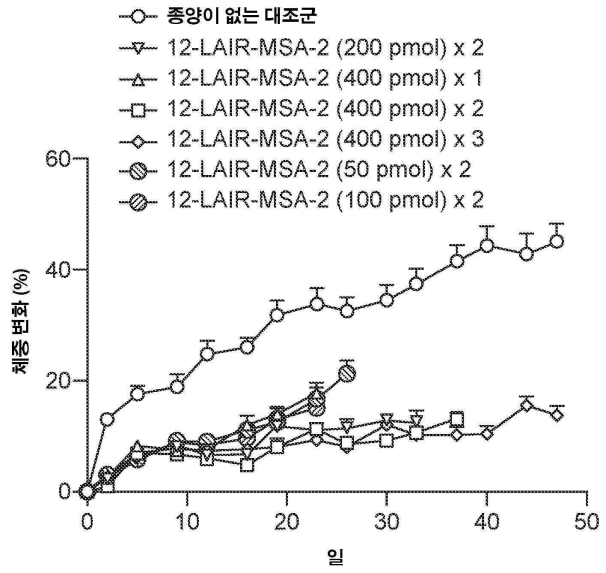
도면12b



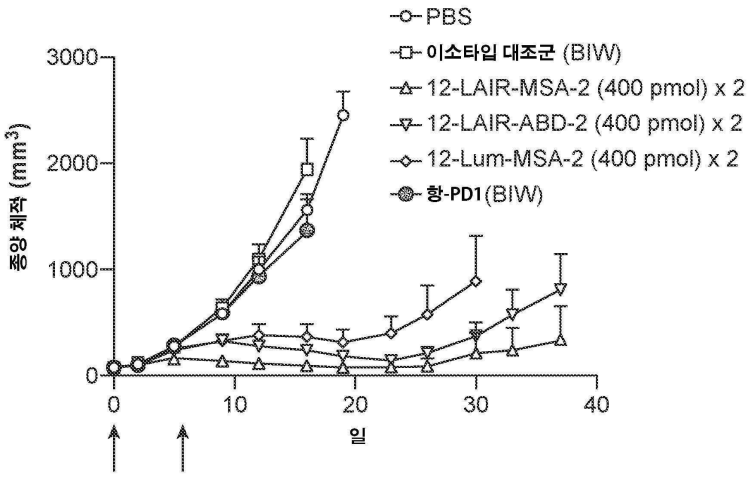
도면13a



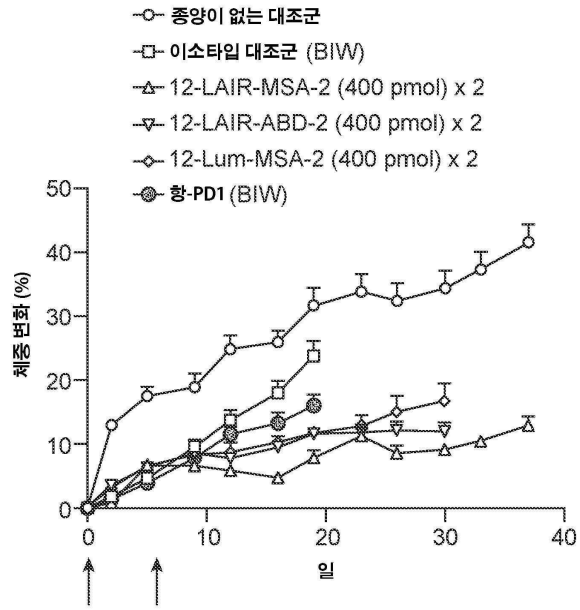
도면13b



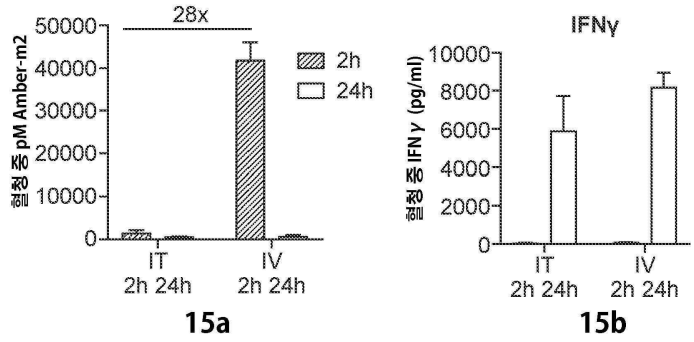
도면14a


PBS
이소타입 대조군 (BIW)
12-LAIR-MSA-2 (400 pmol) x 2
12-LAIR-ABD-2 (400 pmol) x 2
12-Lum-MSA-2 (400 pmol) x 2
항-PD1 (BIW)
종양 체적 (mm3)
3000
2000
1000
0
0
10
20
30
40
일

도면14b

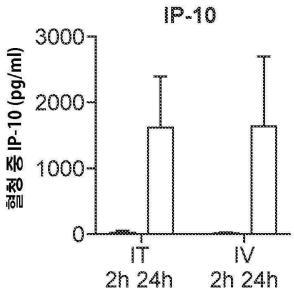

종양이 없는 대조군
이소타입 대조군 (BIW)
12-LAIR-MSA-2 (400 pmol) x 2
12-LAIR-ABD-2 (400 pmol) x 2
12-Lum-MSA-2 (400 pmol) x 2
항-PD1 (BIW)
체중 변화 (%)
50
40
30
20
10
0
0
10
20
30
40
일

도면15

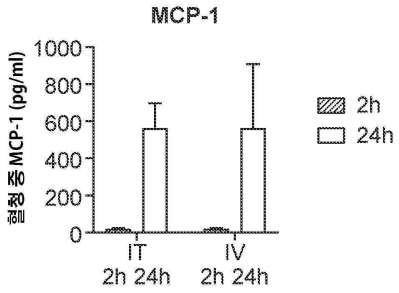


15a

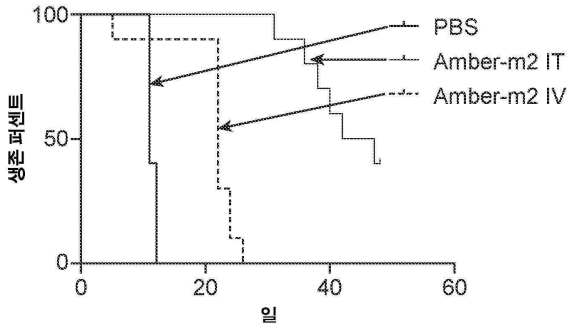
15b



15c



15d



15e

서 열 목 록

SEQUENCE LISTING

<110> CULLINAN AMBER CORP.

<120> BI-FUNCTIONAL LINEAR FUSION COLLAGEN-LOCALIZED IMMUNOMODULATORY MOLECULES AND METHODS THEREOF

<130> CUA-001WO

<140> PCT/US2021/064224

<141> 2021-12-17

<150> 63/127,995

<151> 2020-12-18

<160> 80

<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> 133

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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
130

<210> 3
<211> 169
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 3
Met Tyr Ser Met Gln Leu Ala Ser Cys Val Thr Leu Thr Leu Val Leu
1 5 10 15
Leu Val Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala
20 25 30
Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu
35 40 45

Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn
50 55 60
Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu

65 70 75 80

Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu

85 90 95

Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe

100 105 110

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val

115 120 125

Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp

130 135 140

Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys

145 150 155 160

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln

165

<210> 4

<211> 149

<212> PRT

<213

> Mus musculus

<400> 4

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln

1 5 10 15

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu

65 70 75 80

Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp

85 90 95

Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys

100 105 110

Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr
115 120 125

Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile
130 135 140
Ser Thr Ser Pro Gln
145

<210> 5
<211> 327
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 5
Met His Pro Gln Gln Leu Val Val Ser Trp Phe Ser Leu Val Leu Leu
1 5 10 15
Ala Ser Pro Ile Val Ala Ile Trp Glu Leu Glu Lys Asn Val Tyr Val
20 25 30
Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Val Leu

35 40 45
Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Ser 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 Ala
85 90 95
Leu Ser Arg 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 Ala Lys Ser Phe
115 120 125
Leu Lys Cys Glu Ala Lys Asp Tyr Ser Gly His Phe Thr Cys Trp Trp
130 135 140
Leu Thr Ala Ile Ser Thr Asp Leu Lys Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg
145 150 155 160

Gly Ser Ser Asp Pro Arg Gly Val Thr Cys Glu Ala Ala Ser Leu Ser

165 170 175

Ala Glu Lys Val Ser Val Asp His Arg Glu Tyr Asn Lys Tyr Thr Val

180 185 190

Glu Cys Gln Glu Gly Ser Thr Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Leu

195 200 205

Ile Glu Val Val Val Glu Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr

210 215 220

Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys

225 230 235 240

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

245 250 255

Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu

260 265 270

Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Asn Lys Arg Glu Lys Lys Leu

275 280 285

Phe Met Asp Gln Thr Ser Ala Lys Val Thr Cys His Lys Asp Ala Asn

290 295 300

Val Arg Val Gln Ala Arg Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Phe Trp Ser Glu

305 310 315 320

Trp Ala Ser Val Ser Cys Ser

325

<210> 6

<211> 221

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 6

Met Ser Pro Leu Arg Lys Cys Leu Leu Leu Thr Ser Leu Val Leu Leu

1 5 10 15

Val Ser Cys Ser Leu Ala Arg Asn Leu Pro Arg Ala Ser Pro Ala Pro

20 25 30

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

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

145 150 155 160
Met Leu Ser Ala Ile Asp Glu Leu Ile Gln Ala Leu Asn Gly Ser Asp
165 170 175
Val Thr Val Pro Gln Lys Leu Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys
180 185 190
Ile Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala
195 200 205
Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Thr Ser Ser

210 215 220
<210> 7
<211> 306
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 7
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

305

<210> 8

<211> 197

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 8

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu

1 5 10 15

His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

20 25 30

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

35 40 45

His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu

50 55 60

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr

65 70 75 80

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

85 90 95

Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr

100 105 110

Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys

115 120 125

Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

130 135 140

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser

145 150 155 160

Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu

165 170 175

Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser

180 185 190

Tyr Leu Asn Ala Ser

195

<210> 9

<211> 313

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 9

Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys

85 90 95

Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser

100 105 110

Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys

115 120 125

Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr

130 135 140

Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg

145 150 155 160

Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro

165 170 175

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

His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys
245 250 255
Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe
260 265 270
Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val
275 280 285
Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp
290 295 300

Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser
305 310

<210> 10
<211> 193
<212> PRT
<213> Mus musculus
<400> 10
Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg
1 5 10 15
Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys
20 25 30
Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile
35 40 45

Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu

50 55 60

His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr
65 70 75 80

Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu
85 90 95

Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe
100 105 110

Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile
115 120 125

Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu
130 135 140

Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala
145 150 155 160

Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe
165 170 175

Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser
180 185 190

Ala

<210> 11

<211> 338

<212> PRT

<213> Unknown

<220><223> Description of Unknown:

Lumican sequence

<400> 11

Met Ser Leu Ser Ala Phe Thr Leu Phe Leu Ala Leu Ile Gly Gly Thr
1 5 10 15

Ser Gly Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Phe Pro Leu Ser Ile Tyr Gly Gln
20 25 30

Ser Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro Glu Ser Tyr Pro
35 40 45

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

Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Arg Val Phe
100 105 110
Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn His Asn Asn Leu
115 120 125
Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Glu Asp Leu Gln Leu
130 135 140
Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu Gly Leu Val Asn
145 150 155 160

Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys Glu Asp Ala Val
165 170 175
Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser
180 185 190
Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu Pro Val Ser Leu Leu
195 200 205
Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr
210 215 220

Phe Lys Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu
225 230 235 240
Leu Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe Asn Val Ser Ser Leu
245 250 255
Val Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Asn Ile Pro Thr Val
260 265 270
Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Gln Leu Glu Lys
275 280 285

Phe Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser

290 295 300

Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Arg Ile Ser Glu Thr Ser

305 310 315 320

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

325 330 335

Leu Asn

<210> 12

<211> 263

<212> PRT

<213> Mus musculus

<400> 12

Met Ser Leu His Pro Val Ile Leu Leu Val Leu Val Leu Cys Leu Gly

1 5 10 15

Trp Lys Ile Asn Thr Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe

20 25 30

Pro Asn Ser Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val

35 40 45

Cys Ser Tyr Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu

50 55 60

Lys Asp Gly Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr

65 70 75 80

Glu Asp Glu Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His

85 90 95

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

100 105 110

Thr Leu Glu Leu Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala

115 120 125

Pro Gly Pro Thr Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr

130 135 140

Ile Phe Thr Val Val Ser Val Ile Phe Leu Leu Cys Leu Ser Ala Leu

145 150 155 160

Leu Phe Cys Phe Leu Arg His Arg Gln Lys Lys Gln Gly Leu Pro Asn
165 170 175
Asn Lys Arg Gln Gln Gln Arg Pro Glu Glu Arg Leu Asn Leu Ala Thr
180 185 190
Asn Gly Leu Glu Met Thr Pro Asp Ile Val Ala Asp Asp Arg Leu Pro

195 200 205
Glu Asp Arg Trp Thr Glu Thr Trp Thr Pro Val Ala Gly Asp Leu Gln
210 215 220
Glu Val Thr Tyr Ile Gln Leu Asp His His Ser Leu Thr Gln Arg Ala
225 230 235 240
Val Gly Ala Val Thr Ser Gln Ser Thr Asp Met Ala Glu Ser Ser Thr
245 250 255
Tyr Ala Ala Ile Ile Arg His
260

<210> 13
<211> 287
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 13
Met Ser Pro His Pro Thr Ala Leu Leu Gly Leu Val Leu Cys Leu Ala
1 5 10 15
Gln Thr Ile His Thr Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser
20 25 30
Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val
35 40 45
Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser

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

100 105 110

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

115 120 125

Ser Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro

130 135 140

Ser Asp Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys

145 150 155 160

Ala Glu His Leu Tyr Ile Leu Ile Gly Val Ser Val Val Phe Leu Phe

165 170 175

Cys Leu Leu Leu Leu Val Leu Phe Cys Leu His Arg Gln Asn Gln Ile

180 185 190

Lys Gln Gly Pro Pro Arg Ser Lys Asp Glu Glu Gln Lys Pro Gln Gln

195 200 205

Arg Pro Asp Leu Ala Val Asp Val Leu Glu Arg Thr Ala Asp Lys Ala

210 215 220

Thr Val Asn Gly Leu Pro Glu Lys Asp Arg Glu Thr Asp Thr Ser Ala

225 230 235 240

Leu Ala Ala Gly Ser Ser Gln Glu Val Thr Tyr Ala Gln Leu Asp His

245 250 255

Trp Ala Leu Thr Gln Arg Thr Ala Arg Ala Val Ser Pro Gln Ser Thr

260 265 270

Lys Pro Met Ala Glu Ser Ile Thr Tyr Ala Ala Val Ala Arg His

275 280 285

<210> 14

<211> 144

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 14

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

1 5 10 15

Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg Gly Pro Val

20 25 30

Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser Thr Tyr Asn

35 40 45

Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser Glu Ala Arg

50 55 60

Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro Tyr Arg Cys

65 70 75 80

Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp Tyr Leu Glu

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu His Leu Tyr

130 135 140

<210> 15

<211> 152

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 15

Met Ser Pro His Leu Thr Ala Leu Leu Gly Leu Val Leu Cys Leu Ala

1 5 10 15

Gln Thr Ile His Thr Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser

20 25 30

Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met

35 40 45

Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Ser Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala

85 90 95

Gly Leu Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His
100 105 110
Ser Asp Phe Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Ser Ser Gly Gly Pro Asp

115 120 125
Ser Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr
130 135 140
Glu Ala Ser Gly Phe Asp Ala Pro
145 150

<210> 16
<211> 609
<212> PRT
<213> Homo sapiens
<400> 16

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 Arg 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 Glu 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 Tyr Leu Ser Val Val

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 Arg 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> 17

<211> 746

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 17

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15

Leu Pro Gly Ala Arg Cys Ala Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His
20 25 30

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

Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys
50 55 60

Leu Val Asn Glu Val Gly Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu
65 70 75 80

Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys
85 90 95

Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp
100 105 110

Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His
115 120 125

Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp
130 135 140

Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys
145 150 155 160

Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu
165 170 175

Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln
180 185 190

Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg
195 200 205

Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser
210 215 220

Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg

225 230 235 240

Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu
245 250 255
Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu
260 265 270
Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu
275 280 285
Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro
290 295 300

Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met
305 310 315 320
Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp
325 330 335
Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe
340 345 350
Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Trp Leu Leu Leu
355 360 365

Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala
370 375 380
Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro
385 390 395 400
Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe
405 410 415
Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr
420 425 430

Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser
435 440 445
Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala
450 455 460
Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Trp Leu Asn Gln Leu
465 470 475 480

Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys
485 490 495

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu
500 505 510

Val Asp Glu Gly Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr
515 520 525

Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys
530 535 540

Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr
545 550 555 560

Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu
565 570 575

Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly
580 585 590

Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly
595 600 605

Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
610 615 620

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
625 630 635 640

Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
645 650 655

Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
660 665 670

Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
675 680 685

Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
690 695 700

Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
705 710 715 720

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

725 730 735

Ile Ile Ser Thr Leu Gly Gly Gly Gly Ser

740 745

<210> 18

<211> 726

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 18

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala

165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser

180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
195 200 205

Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
210 215 220

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
225 230 235 240

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
245 250 255

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
260 265 270

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
275 280 285

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
290 295 300

Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
305 310 315 320

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg
325 330 335

Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
340 345 350

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu
355 360 365

Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro
370 375 380

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu
385 390 395 400

Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro
405 410 415

Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys
420 425 430

Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys
435 440 445

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

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

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

Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
645 650 655
Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg
660 665 670
Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

Leu Thr Gly Gly Gly Ser

725

<210> 19

<211> 115

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 19

Lys 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 Phe

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Ser Ser

115

<210> 20

<211> 197

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 20

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu
1 5 10 15

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln
20 25 30

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu
35 40 45

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys
50 55 60

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu
65 70 75 80

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro
85 90 95

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
100 105 110

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
115 120 125

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
130 135 140

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
145 150 155 160

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
165 170 175

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
180 185 190

Ser Ala Lys Gln Arg
195

<210> 21

<211> 196

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 21

Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln
1 5 10 15

Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser

20 25 30

Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr
35 40 45

Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu
50 55 60

Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln
65 70 75 80

Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu

85 90 95

Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala
100 105 110

Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys
115 120 125

Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr
130 135 140

Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Trp Leu Leu Leu Arg Leu

145 150 155 160

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
165 170 175

Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
180 185 190

Glu Glu Pro Gln
195

<210> 22

<211> 200

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 22

Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr
1 5 10 15

Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln
20 25 30

Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val
35 40 45

Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala
50 55 60

Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu
65 70 75 80

Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu
85 90 95

Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr
100 105 110

Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile
115 120 125

Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu
130 135 140

Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys
145 150 155 160

Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala
165 170 175

Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala
180 185 190

Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu
195 200

<210> 23

<211> 2195

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 23

Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr
1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu
20 25 30

Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly
35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly
50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu
65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys
85 90 95

Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser
100 105 110

Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys
115 120 125

Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr
130 135 140

Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg
145 150 155 160

Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro
165 170 175

Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln
180 185 190

Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile
195 200 205

Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn
210 215 220

Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro

225 230 235 240

His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys

245 250 255

Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe

260 265 270

Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val

275 280 285

Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp

290 295 300

Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro

325 330 335

Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp

340 345 350

Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala

355 360 365

Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu

370 375 380

Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala

385 390 395 400

Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln

405 410 415

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

420 425 430

Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln

435 440 445

Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala

450 455 460

Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg

465 470 475 480

Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys
485 490 495
Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn

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

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

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

690 695 700
Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser
705 710 715 720
Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg

725 730 735

Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn

740 745 750

Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val

755 760 765

Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg

770 775 780

Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser

785 790 795 800

Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys

805 810 815

Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile

820 825 830

Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu

835 840 845

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

850 855 860

His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr

865 870 875 880

Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys

885 890 895

Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys

900 905 910

Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr

915 920 925

Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln

930 935 940

Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val

945 950 955 960

Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val

965 970 975

Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu

980 985 990

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

995 1000 1005

Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr

1010 1015 1020

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser

1025 1030 1035

Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln

1040 1045 1050

Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala

1055 1060 1065

Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp

1070 1075 1080

Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu

1085 1090 1095

Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly

1100 1105 1110

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro

1115 1120 1125

Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys

1130 1135 1140

Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu

1145 1150 1155

Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu

1160 1165 1170

Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe

1175 1180 1185

Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu Ser

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu

1250 1255 1260

Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val

1265 1270 1275

Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu

1280 1285 1290

Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu

1325 1330 1335

Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe

1340 1345 1350

Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu

1355 1360 1365

Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu

1370 1375 1380

Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys

1385 1390 1395

Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu

1400 1405 1410

Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr

1415 1420 1425

Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn Gly Gly Gly

1430 1435 1440

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg

1445 1450 1455

Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile

1460 1465 1470

Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala

1475 1480 1485

Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala

1490 1495 1500

Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe

1505 1510 1515

Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly

1520 1525 1530

Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu

1535 1540 1545

Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe

1550 1555 1560

Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn

1565 1570 1575

Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg

1580 1585 1590

His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln

1595 1600 1605

Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu

1610 1615 1620

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

1625 1630 1635

Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys

1640 1645 1650

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser

1655 1660 1665

Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala

1670 1675 1680

Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu

1685 1690 1695

Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys

1700 1705 1710

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

1715 1720 1725

Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His

1730 1735 1740

Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val

1745 1750 1755

Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val

1760 1765 1770

Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp

1775 1780 1785

Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala

1790 1795 1800

Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr

1805 1810 1815

Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys

1820 1825 1830

Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu

1835 1840 1845

Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala

1850 1855 1860

Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu

1865 1870 1875

Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg

1880 1885 1890

Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val

1895 1900 1905

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

1910 1915 1920

Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala

1925 1930 1935

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

1940 1945 1950

Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu

1955 1960 1965

Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His

1970 1975 1980

Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp

1985 1990 1995

Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp

2000 2005 2010

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

2015 2020 2025

Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

2030 2035 2040

Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln

2045 2050 2055

Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu

2060 2065 2070

Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg

2075 2080 2085

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

2090 2095 2100

Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu Arg His

2105 2110 2115

Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp Ala

2120 2125 2130

Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys

2135 2140 2145

Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala

2150 2155 2160

Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser

2165 2170 2175

Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln His His His His His His His His

2180 2185 2190

His His

2195

<210> 24

<211> 1605

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 24

Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys

85 90 95

Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser

100 105 110

Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys

115 120 125

Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr

130 135 140

Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg

145 150 155 160

Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro

165 170 175

Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln

180 185 190

Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile

195 200 205

Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn

210 215 220

Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro

225 230 235 240

His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys

245 250 255

Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe

260 265 270

Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val

275 280 285

Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp

290 295 300

Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro

325 330 335

Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp

340 345 350

Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala

355 360 365

Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu

370 375 380

Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala

385 390 395 400

Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln

405 410 415

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

420 425 430

Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln

435 440 445

Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala

450 455 460

Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg

465 470 475 480

Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys

485 490 495

Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn

500 505 510

Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

515 520 525

Ser Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu Phe Met Tyr Gly Gln

530 535 540

Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro

545 550 555 560

Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val

565 570 575

Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His

580 585 590

Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile

595 600 605

Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Lys Val Phe

610 615 620

Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu
625 630 635 640
Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Gln Asp Leu Gln Leu

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

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

770 775 780
Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys
785 790 795 800
Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser
805 810 815
Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser
820 825 830
Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr

835 840 845
Val Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu
850 855 860
Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu

865 870 875 880

Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu

885 890 895

His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val

900 905 910

Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe

915 920 925

Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu

930 935 940

Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe

945 950 955 960

Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro

965 970 975

Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe

980 985 990

Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr

995 1000 1005

Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala

1055 1060 1065

Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn

1070 1075 1080

Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys

1085 1090 1095

Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp

1100 1105 1110

```
Asp Arg  Ala Glu Leu Ala Lys  Tyr Met Cys Glu Asn  Gln Ala Thr
    1115                 1120                 1125
Ile Ser  Ser Lys Leu Gln Thr  Cys Cys Asp Lys Pro  Leu Leu Lys
    1130                 1135                 1140
Lys Ala  His Cys Leu Ser Glu  Val Glu His Asp Thr  Met Pro Ala

    1145                 1150                 1155
Asp Leu  Pro Ala Ile Ala Ala  Asp Phe Val Glu Asp  Gln Glu Val
    1160                 1165                 1170
Cys Lys  Asn Tyr Ala Glu Ala  Lys Asp Val Phe Leu  Gly Thr Phe
    1175                 1180                 1185
Leu Tyr  Glu Tyr Ser Arg Arg  His Pro Asp Tyr Ser  Val Ser Leu
    1190                 1195                 1200
Leu Leu  Arg Leu Ala Lys Lys  Tyr Glu Ala Thr Leu  Glu Lys Cys

    1205                 1210                 1215
Cys Ala  Glu Ala Asn Pro Pro  Ala Cys Tyr Gly Thr  Val Leu Ala
    1220                 1225                 1230
Glu Phe  Gln Pro Leu Val Glu  Glu Pro Lys Asn Leu  Val Lys Thr
    1235                 1240                 1245
Asn Cys  Asp Leu Tyr Glu Lys  Leu Gly Glu Tyr Gly  Phe Gln Asn
    1250                 1255                 1260
Ala Ile  Leu Val Arg Tyr Thr  Gln Lys Ala Pro Gln  Val Ser Thr

    1265                 1270                 1275
Pro Thr  Leu Val Glu Ala Ala  Arg Asn Leu Gly Arg  Val Gly Thr
    1280                 1285                 1290
Lys Cys  Cys Thr Leu Pro Glu  Asp Gln Arg Leu Pro  Cys Val Glu
    1295                 1300                 1305
Asp Tyr  Leu Ser Ala Ile Leu  Asn Arg Val Cys Leu  Leu His Glu
    1310                 1315                 1320
Lys Thr  Pro Val Ser Glu His  Val Thr Lys Cys Cys  Ser Gly Ser

    1325                 1330                 1335
Leu Val  Glu Arg Arg Pro Cys  Phe Ser Ala Leu Thr  Val Asp Glu
```

1340 1345 1350

Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His

1355 1360 1365

Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys

1370 1375 1380

Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr

1385 1390 1395

Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu

1400 1405 1410

Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr

1415 1420 1425

Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly

1430 1435 1440

Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala

1445 1450 1455

Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His

1460 1465 1470

Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met

1475 1480 1485

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

1490 1495 1500

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

1505 1510 1515

Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr

1520 1525 1530

Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser

1535 1540 1545

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

1550 1555 1560

Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe

1565 1570 1575

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

1580 1585 1590

Pro Gln His His His His His His His His His His

1595 1600 1605

<210> 25

<211> 1607

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 25

Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys

85 90 95

Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser

100 105 110

Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys

115 120 125

Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr

130 135 140

Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg

145 150 155 160

Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro

165 170 175

Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln

180 185 190

Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile

195 200 205

Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn

210 215 220

Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro

225 230 235 240

His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys

245 250 255

Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe

260 265 270

Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val

275 280 285

Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp

290 295 300

Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro

325 330 335

Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp

340 345 350

Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala

355 360 365

Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu

370 375 380

Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala

385 390 395 400

Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln

405 410 415

Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp
420 425 430
Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln
435 440 445
Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala

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

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

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

645 650 655
Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg

660 665 670

His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg

725 730 735

Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn

740 745 750

Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val

755 760 765

Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg

770 775 780

Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser

785 790 795 800

Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys

805 810 815

Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile

820 825 830

Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu

835 840 845

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

850 855 860

His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr

865 870 875 880

Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys

885 890 895

Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys

900 905 910

Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr
915 920 925
Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln
930 935 940
Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val
945 950 955 960
Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val

965 970 975
Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu
980 985 990
Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu
995 1000 1005
Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr
1010 1015 1020
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser

1025 1030 1035
Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln
1040 1045 1050
Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala
1055 1060 1065
Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp
1070 1075 1080
Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu

1085 1090 1095
Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly
1100 1105 1110
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro
1115 1120 1125
Leu Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys
1130 1135 1140
Asn Cys Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu

1145 1150 1155

Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu

1160 1165 1170

Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe

1175 1180 1185

Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu Ser

1220 1225 1230

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

1235 1240 1245

Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe Asp Gly Leu Val Asn Leu

1250 1255 1260

Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu Lys Glu Asp Ala Val

1265 1270 1275

Ser Ala Ser Leu Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu

1280 1285 1290

Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu Pro Thr Ser

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg Leu

1325 1330 1335

Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe

1340 1345 1350

Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu

1355 1360 1365

Lys Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu

1370 1375 1380

Glu Val Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys

1385 1390 1395

Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu

1400 1405 1410

Asp Gly Asn Pro Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr

1415 1420 1425

Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn Gly Gly Gly

1430 1435 1440

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser

1445 1450 1455

Thr Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln

1460 1465 1470

Gln His Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser

1475 1480 1485

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

1490 1495 1500

Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu

1505 1510 1515

Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp

1520 1525 1530

Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe

1535 1540 1545

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

1550 1555 1560

Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val Val

1565 1570 1575

Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser

1580 1585 1590

Thr Ser Pro Gln His His His His His His His His His His

1595 1600 1605

<210> 26

<211> 1997

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 26

Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly

50 55 60

Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys

85 90 95

Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser

100 105 110

Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys

115 120 125

Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr

130 135 140

Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg

145 150 155 160

Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro

165 170 175

Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln

180 185 190

Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile

195 200 205

Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn

210 215 220

Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro

225 230 235 240

His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys

245 250 255

Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe

260 265 270

Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val

275 280 285

Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp

290 295 300

Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro

325 330 335

Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp

340 345 350

Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala

355 360 365

Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu

370 375 380

Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala

385 390 395 400

Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln

405 410 415

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

420 425 430

Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln

435 440 445

Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala

450 455 460

Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg
465 470 475 480
Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys
485 490 495
Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn
500 505 510
Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu

515 520 525

Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln
530 535 540
His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys
545 550 555 560
Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe
565 570 575
Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser

580 585 590

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

645 650 655

Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg
660 665 670
His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr
675 680 685
Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys

690 695 700

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

705 710 715 720

Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg

725 730 735

Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn

740 745 750

Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val

755 760 765

Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg

770 775 780

Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser

785 790 795 800

Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys

805 810 815

Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile

820 825 830

Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu

835 840 845

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

850 855 860

His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr

865 870 875 880

Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys

885 890 895

Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys

900 905 910

Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr

915 920 925

Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln

930 935 940

Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val
945 950 955 960
Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val

965 970 975
Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu
980 985 990
Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu
995 1000 1005
Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr
1010 1015 1020
Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser

1025 1030 1035
Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln
1040 1045 1050
Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala
1055 1060 1065
Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp
1070 1075 1080
Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu

1085 1090 1095
Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly
1100 1105 1110
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr
1115 1120 1125
Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val
1130 1135 1140
Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met

1145 1150 1155
Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr
1160 1165 1170
Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn

1175 1180 1185

Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr Ser Lys Gly Ile

1190 1195 1200

Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys Val Ile Lys

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly

1235 1240 1245

Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp

1250 1255 1260

Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser

1265 1270 1275

Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val

1280 1285 1290

Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser

1295 1300 1305

Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys

1310 1315 1320

Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala

1325 1330 1335

Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu

1340 1345 1350

Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro

1355 1360 1365

Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr

1370 1375 1380

Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr

1385 1390 1395

Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu

1400 1405 1410

Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu
1415 1420 1425
Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser
1430 1435 1440
Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu

1445 1450 1455
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe
1460 1465 1470
Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu
1475 1480 1485
Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
1490 1495 1500
Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln

1505 1510 1515
Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu
1520 1525 1530
Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met
1535 1540 1545
Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln
1550 1555 1560
Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly

1565 1570 1575
Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val
1580 1585 1590
Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu
1595 1600 1605
Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val
1610 1615 1620
Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val

1625 1630 1635
Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe

1640 1645 1650

Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val

1655 1660 1665

Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val

1670 1675 1680

Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys

1685 1690 1695

Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu

1700 1705 1710

His Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys Ser

1715 1720 1725

Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val

1730 1735 1740

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr

1745 1750 1755

Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile

1760 1765 1770

Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys

1775 1780 1785

Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln

1790 1795 1800

Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe

1805 1810 1815

Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu

1820 1825 1830

Ala Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser

1835 1840 1845

Thr Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln

1850 1855 1860

Gln His Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser

1865 1870 1875

Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr
1880 1885 1890
Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu
1895 1900 1905
Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp
1910 1915 1920
Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe

1925 1930 1935
Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp
1940 1945 1950
Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val Val
1955 1960 1965
Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser
1970 1975 1980
Thr Ser Pro Gln His His His His His His His His His His

1985 1990 1995

<210> 27

<211> 1407

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 27

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

35 40 45
Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly
50 55 60
Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu

65 70 75 80

Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys

85 90 95

Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser

100 105 110

Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys

115 120 125

Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr

130 135 140

Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr Leu Asp Gln Arg

145 150 155 160

Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro

165 170 175

Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln

180 185 190

Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile

195 200 205

Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn

210 215 220

Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro

225 230 235 240

His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys

245 250 255

Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe

260 265 270

Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val

275 280 285

Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp

290 295 300

Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro
325 330 335
Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp
340 345 350
Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala

355 360 365
Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu
370 375 380
Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala
385 390 395 400
Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln
405 410 415
Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly Ser Ile Tyr Glu Asp

420 425 430
Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln
435 440 445
Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala
450 455 460
Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg
465 470 475 480
Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys

485 490 495
Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn
500 505 510
Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
515 520 525
Ser Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser Ser
530 535 540
Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser

545 550 555 560
Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser

565 570 575

Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe

580 585 590

Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile

595 600 605

Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu

610 615 620

Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr

625 630 635 640

Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr Gly Gly Gly Ser

645 650 655

Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn

660 665 670

Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser

675 680 685

Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln

690 695 700

Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala

705 710 715 720

Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala

725 730 735

Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr

740 745 750

Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp

755 760 765

Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys

770 775 780

Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His

785 790 795 800

Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr

805 810 815

Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala
820 825 830
Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys
835 840 845
Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln
850 855 860
Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser

865 870 875 880
Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr
885 890 895
Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu
900 905 910
Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln
915 920 925
Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu

930 935 940
Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala
945 950 955 960
Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys
965 970 975
Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr
980 985 990
Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg

995 1000 1005
Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu
1010 1015 1020
Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln
1025 1030 1035
Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp
1040 1045 1050
Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys

1085 1090 1095

Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu

1100 1105 1110

Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys Thr Pro

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val

1145 1150 1155

Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile

1160 1165 1170

Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala

1175 1180 1185

Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln

1190 1195 1200

Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys

1205 1210 1215

Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro

1220 1225 1230

Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser

1235 1240 1245

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln

1250 1255 1260

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln

1265 1270 1275

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

1280 1285 1290

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

1295 1300 1305

Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp

1310 1315 1320

Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys

1325 1330 1335

Ser Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg

1340 1345 1350

Val Thr Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys

1355 1360 1365

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

1370 1375 1380

Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln His

1385 1390 1395

His His His His His His His His His

1400 1405

<210> 28

<211> 1409

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 28

Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr

1 5 10 15

Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu

20 25 30

Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly

35 40 45

Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly

50 55 60

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

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

Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile
195 200 205
Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn
210 215 220
Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro
225 230 235 240
His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys
245 250 255

Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn Gln Lys Gly Ala Phe
260 265 270
Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val
275 280 285
Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp
290 295 300
Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

305 310 315 320

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

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

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

Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
515 520 525
Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln
530 535 540
His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys
545 550 555 560

Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe
565 570 575

Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser
580 585 590

Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg
595 600 605

Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu
610 615 620

Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro
625 630 635 640

Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu
645 650 655

Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg
660 665 670

His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr
675 680 685

Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys
690 695 700

Leu Thr Pro Lys Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser
705 710 715 720

Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg
725 730 735

Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn
740 745 750

Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val
755 760 765

Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg
770 775 780

Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser
785 790 795 800

Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys

805 810 815

Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile

820 825 830

Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu

835 840 845

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

850 855 860

His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr

865 870 875 880

Glu Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys

885 890 895

Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys

900 905 910

Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr

915 920 925

Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln

930 935 940

Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val

945 950 955 960

Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val

965 970 975

Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu

980 985 990

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

995 1000 1005

Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr

1010 1015 1020

Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser

1025 1030 1035

Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln

1040 1045 1050

```
Thr Ala  Leu Ala Glu Leu Val  Lys His Lys Pro Lys  Ala Thr Ala
    1055                1060                1065
Glu Gln  Leu Lys Thr Val Met  Asp Asp Phe Ala Gln  Phe Leu Asp
    1070                1075                1080

Thr Cys  Cys Lys Ala Ala Asp  Lys Asp Thr Cys Phe  Ser Thr Glu
    1085                1090                1095
Gly Pro  Asn Leu Val Thr Arg  Cys Lys Asp Ala Leu  Ala Gly Gly
    1100                1105                1110
Gly Ser  Gly Gly Gly Ser Gln  Glu Gly Ser Leu Pro  Asp Ile Thr
    1115                1120                1125
Ile Phe  Pro Asn Ser Ser Leu  Met Ile Ser Gln Gly  Thr Phe Val
    1130                1135                1140

Thr Val  Val Cys Ser Tyr Ser  Asp Lys His Asp Leu  Tyr Asn Met
    1145                1150                1155
Val Arg  Leu Glu Lys Asp Gly  Ser Thr Phe Met Glu  Lys Ser Thr
    1160                1165                1170
Glu Pro  Tyr Lys Thr Glu Asp  Glu Phe Glu Ile Gly  Pro Val Asn
    1175                1180                1185
Glu Thr  Ile Thr Gly His Tyr  Ser Cys Ile Tyr Ser  Lys Gly Ile
    1190                1195                1200

Thr Trp  Ser Glu Arg Ser Lys  Thr Leu Glu Leu Lys  Val Ile Lys
    1205                1210                1215
Glu Asn  Val Ile Gln Thr Pro  Ala Pro Gly Pro Thr  Ser Asp Thr
    1220                1225                1230
Ser Trp  Leu Lys Thr Tyr Ser  Ile Tyr Gly Gly Gly  Ser Gly Gly
    1235                1240                1245
Gly Ser  Ala Pro Thr Ser Ser  Ser Thr Ser Ser Ser  Thr Ala Glu
    1250                1255                1260

Ala Gln  Gln Gln Gln Gln Gln  Gln Gln Gln Gln Gln  Gln His Leu
    1265                1270                1275
Glu Gln  Leu Leu Met Asp Leu  Gln Glu Leu Leu Ser  Arg Met Glu
```

1280 1285 1290

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

1295 1300 1305

Tyr Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu

1310 1315 1320

Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln

1325 1330 1335

Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn

1340 1345 1350

Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe

1355 1360 1365

Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu

1370 1375 1380

Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro

1385 1390 1395

Gln His His His His His His His His His His

1400 1405

<210> 29

<211> 1157

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 29

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val

20 25 30

Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr

35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg

50 55 60

His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu
65 70 75 80

Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu
85 90 95

Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser
100 105 110

Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu
115 120 125

Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg
130 135 140

Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp
145 150 155 160

Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val
165 170 175

Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu
180 185 190

Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala
195 200 205

Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe
210 215 220

Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met
225 230 235 240

Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp
245 250 255

Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg
260 265 270

Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn
275 280 285

Gln Lys Gly Ala Phe Leu Val Glu Lys Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys
290 295 300

Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser

305 310 315 320

Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly

325 330 335

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile

340 345 350

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

355 360 365

Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His

370 375 380

Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp

385 390 395 400

Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn

405 410 415

Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser

420 425 430

Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly

435 440 445

Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile

450 455 460

Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys

465 470 475 480

Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn

485 490 495

Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr

500 505 510

Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg

515 520 525

Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly

530 535 540

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu

545 550 555 560

Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys
565 570 575
Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys
580 585 590

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

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

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

Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys
785 790 795 800
Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val

805 810 815

Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly

820 825 830

Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro

835 840 845

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

850 855 860

Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys

865 870 875 880

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

885 890 895

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

900 905 910

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

915 920 925

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

930 935 940

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

945 950 955 960

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

965 970 975

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

980 985 990

Ser Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser

995 1000 1005

Thr Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln

1010 1015 1020

Gln His Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu
1055 1060 1065
Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp
1070 1075 1080
Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe
1085 1090 1095

Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp
1100 1105 1110
Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val Val
1115 1120 1125
Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser
1130 1135 1140
Thr Ser Pro Gln His His His His His His His His His His
1145 1150 1155

<210> 30
<211> 959
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 30
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Ala Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30
Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr
35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg
50 55 60
His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu
65 70 75 80
Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu

85 90 95

Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser

100 105 110

Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu

115 120 125

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

130 135 140

Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp

145 150 155 160

Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val

165 170 175

Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu

180 185 190

Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala

195 200 205

Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe

210 215 220

Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met

225 230 235 240

Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp

245 250 255

Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg

260 265 270

Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn

275 280 285

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

290 295 300

Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser

305 310 315 320

Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly

325 330 335

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile
340 345 350
Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu
355 360 365

Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His
370 375 380
Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp
385 390 395 400
Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn
405 410 415
Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser
420 425 430

Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly
435 440 445
Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile
450 455 460
Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys
465 470 475 480
Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn
485 490 495

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

Phe Pro Asn Ser Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val
565 570 575
Val Cys Ser Tyr Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu

580 585 590

Glu Lys Asp Gly Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys

595 600 605

Thr Glu Asp Glu Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly

610 615 620

His Tyr Ser Cys Ile Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser

625 630 635 640

Lys Thr Leu Glu Leu Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro

645 650 655

Ala Pro Gly Pro Thr Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile

660 665 670

Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Val Gln Leu Val Glu Ser

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln

805 810 815

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu

820 825 830

Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu
835 840 845

Lys Leu Pro Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala
850 855 860

Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu
865 870 875 880

Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp
885 890 895

Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys
900 905 910

Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr
915 920 925

Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile
930 935 940

Ser Thr Ser Pro Gln His His His His His His His His His His
945 950 955

<210> 31

<211> 1626

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 31

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30

Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr
35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg
50 55 60

His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu

65 70 75 80

Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu

85 90 95

Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser

100 105 110

Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu

115 120 125

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

130 135 140

Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp

145 150 155 160

Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val

165 170 175

Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu

180 185 190

Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala

195 200 205

Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe

210 215 220

Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met

225 230 235 240

Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp

245 250 255

Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg

260 265 270

Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn

275 280 285

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

290 295 300

Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser

305 310 315 320

Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly
325 330 335
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile
340 345 350

Pro Val Ser Gly Pro Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu
355 360 365
Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His
370 375 380
Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp
385 390 395 400
Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn
405 410 415

Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser
420 425 430
Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly
435 440 445
Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile
450 455 460
Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys
465 470 475 480

Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn
485 490 495
Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr
500 505 510
Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg
515 520 525
Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly
530 535 540

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Ile Pro Leu
545 550 555 560
Phe Met Tyr Gly Gln Ile Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys

565 570 575

Pro His Ser Tyr Pro Thr Ala Met Tyr Cys Asp Asp Leu Lys Leu Lys

580 585 590

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

595 600 605

Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp

610 615 620

Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile

625 630 635 640

Lys Gly Lys Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile

645 650 655

Asn Tyr Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu

660 665 670

Gln Asp Leu Gln Leu Thr Asn Asn Lys Ile Ser Lys Leu Gly Ser Phe

675 680 685

Asp Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile Tyr Leu Gln His Asn Gln Leu

690 695 700

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

705 710 715 720

Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Met Ser Lys Leu Pro Ala Gly Leu

725 730 735

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

740 745 750

Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Thr Gly Leu Gln Tyr Leu Arg

755 760 765

Leu Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Val Pro Gly Asn Ser Phe

770 775 780

Asn Ile Ser Ser Leu Leu Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys

785 790 795 800

Ser Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val

805 810 815

Asn Glu Leu Glu Lys Phe Asp Val Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly
820 825 830

Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Pro
835 840 845

Leu Thr Gln Ser Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val
850 855 860

Ala Asn Glu Ile Thr Val Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu
865 870 875 880

Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln
885 890 895

His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys
900 905 910

Cys Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe
915 920 925

Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser
930 935 940

Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg
945 950 955 960

Glu Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu
965 970 975

Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro
980 985 990

Pro Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu
995 1000 1005

Asn Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg
1010 1015 1020

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu
1025 1030 1035

Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys
1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys Cys Ser Ser Met Gln

1070 1075 1080

Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp

1115 1120 1125

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met

1130 1135 1140

Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe

1175 1180 1185

Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp

1190 1195 1200

Val Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys

1235 1240 1245

Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro

1250 1255 1260

Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly

1265 1270 1275

Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys

1280 1285 1290

Ala Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn
1295 1300 1305
Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln
1310 1315 1320
Arg Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg
1325 1330 1335
Val Cys Leu Leu Gln Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr
1340 1345 1350

Lys Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser
1355 1360 1365
Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala
1370 1375 1380
Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys
1385 1390 1395
Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys
1400 1405 1410

His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp
1415 1420 1425
Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys
1430 1435 1440
Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys
1445 1450 1455
Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser
1460 1465 1470

Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln
1475 1480 1485
Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln
1490 1495 1500
Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro
1505 1510 1515
Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu

1520 1525 1530

Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu Arg
1535 1540 1545
His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp
1550 1555 1560
Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu
1565 1570 1575
Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser
1580 1585 1590

Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln
1595 1600 1605
Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln His His His His His His His
1610 1615 1620
His His His
1625

<210> 32
<211> 1428
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 32
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

65 70 75 80

Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu

85 90 95

Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser

100 105 110

Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu

115 120 125

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

130 135 140

Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp

145 150 155 160

Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val

165 170 175

Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu

180 185 190

Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala

195 200 205

Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe

210 215 220

Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met

225 230 235 240

Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp

245 250 255

Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg

260 265 270

Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn

275 280 285

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

290 295 300

Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser

305 310 315 320

Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly

325 330 335

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile

340 345 350

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

355 360 365

Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His

370 375 380

Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp

385 390 395 400

Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn

405 410 415

Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser

420 425 430

Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly

435 440 445

Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile

450 455 460

Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys

465 470 475 480

Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn

485 490 495

Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr

500 505 510

Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg

515 520 525

Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly

530 535 540

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

545 550 555 560

Phe Pro Asn Ser Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val

565 570 575

Val Cys Ser Tyr Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu

580 585 590

Glu Lys Asp Gly Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys

595 600 605

Thr Glu Asp Glu Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly

610 615 620

His Tyr Ser Cys Ile Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser

625 630 635 640

Lys Thr Leu Glu Leu Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro

645 650 655

Ala Pro Gly Pro Thr Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile

660 665 670

Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile

675 680 685

Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val

690 695 700

Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp Glu His

705 710 715 720

Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala

725 730 735

Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly

740 745 750

Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly Glu Leu

755 760 765

Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu

770 775 780

Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg Pro Glu

785 790 795 800

Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr Phe Met

805 810 815

Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala
820 825 830
Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu Thr Gln

835 840 845
Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys Leu Asp
850 855 860
Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg Met Lys
865 870 875 880
Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala
885 890 895
Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile

900 905 910
Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His
915 920 925
Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr
930 935 940
Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys
945 950 955 960
Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His

965 970 975
Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu
980 985 990
Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu
995 1000 1005
Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
1010 1015 1020
Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala Thr Leu

1025 1030 1035
Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr
1040 1045 1050
Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu

1055 1060 1065

Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly

1070 1075 1080

Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln

1085 1090 1095

Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg

1100 1105 1110

Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro

1115 1120 1125

Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu

1130 1135 1140

Leu Gln Glu Lys Thr Pro Val Ser Glu His Val Thr Lys Cys Cys

1145 1150 1155

Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr

1160 1165 1170

Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe

1175 1180 1185

Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln

1190 1195 1200

Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro

1205 1210 1215

Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala

1220 1225 1230

Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys

1235 1240 1245

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

1250 1255 1260

Leu Ala Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser

1265 1270 1275

Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln

1280 1285 1290

Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu

1295 1300 1305

Ser Arg Met Glu Asn Tyr Arg Asn Leu Lys Leu Pro Arg Met Leu

1310 1315 1320

Thr Phe Lys Phe Tyr Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp

1325 1330 1335

Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu

1340 1345 1350

Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn

1355 1360 1365

Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr Val Val Lys Leu Lys Gly Ser

1370 1375 1380

Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val

1385 1390 1395

Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile

1400 1405 1410

Ser Thr Ser Pro Gln His His His His His His His His His His

1415 1420 1425

<210> 33

<211> 1428

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 33

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr

20 25 30

Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His

35 40 45

Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp

85 90 95

Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser

100 105 110

Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr

115 120 125

Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp

130 135 140

Asp Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe

145 150 155 160

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser

180 185 190

Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr

195 200 205

Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly

210 215 220

Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu

225 230 235 240

Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys

245 250 255

Ile Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu

260 265 270

Leu Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro

275 280 285

Thr Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr Gly Gly Gly

290 295 300

Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr
305 310 315 320
Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly Leu Val Leu Ile Ala Phe

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

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

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

515 520 525
Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala Glu Ile Thr Lys Leu Ala
530 535 540
Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu

545 550 555 560

Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala Lys Tyr Met Cys Glu Asn

565 570 575

Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr Cys Cys Asp Lys Pro Leu

580 585 590

Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val Glu His Asp Thr Met Pro

595 600 605

Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe Val Glu Asp Gln Glu Val

610 615 620

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

625 630 635 640

Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu

645 650 655

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

660 665 670

Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro

675 680 685

Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr

690 695 700

Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr

705 710 715 720

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

725 730 735

Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu

785 790 795 800

Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe
805 810 815
Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile
820 825 830
Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala

835 840 845
Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu
850 855 860
Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp Thr Cys Phe Ser Thr Glu
865 870 875 880
Gly Pro Asn Leu Val Thr Arg Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly
885 890 895
Ser Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp

900 905 910
Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro
915 920 925
Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile
930 935 940
Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala
945 950 955 960
Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His

965 970 975
Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu
980 985 990
Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr
995 1000 1005
Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp
1010 1015 1020
Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg

1025 1030 1035
Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr

1040 1045 1050

Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu

1055 1060 1065

Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu

1070 1075 1080

Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr

1085 1090 1095

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

1100 1105 1110

Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp

1115 1120 1125

Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu

1130 1135 1140

Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln

1175 1180 1185

Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys

1190 1195 1200

Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1205 1210 1215

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro

1220 1225 1230

Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp

1235 1240 1245

Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys

1250 1255 1260

Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr

1265 1270 1275

Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu

1280 1285 1290

Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser

1295 1300 1305

Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu

1310 1315 1320

Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln

1325 1330 1335

Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile

1340 1345 1350

Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser

1355 1360 1365

Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly

1370 1375 1380

Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu

1385 1390 1395

His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly

1400 1405 1410

Tyr Leu Ser Ser Ala His His His His His His His His His His

1415 1420 1425

<210> 34

<211> 1428

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 34

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr

20 25 30

Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His

35 40 45

Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp

85 90 95

Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser

100 105 110

Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr

115 120 125

Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp

130 135 140

Asp Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe

145 150 155 160

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Glu Ala

165 170 175

His Lys Ser Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His

180 185 190

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

195 200 205

Ser Tyr Asp Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala

210 215 220

Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu

225 230 235 240

His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu

245 250 255

Asn Tyr Gly Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg

260 265 270

Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro

275 280 285

Phe Glu Arg Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn
290 295 300
Pro Thr Thr Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His
305 310 315 320
Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn

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

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

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

515 520 525
Ala Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr

530 535 540

Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys Asn

545 550 555 560

Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu Tyr Gly

565 570 575

Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala Pro Gln Val

580 585 590

Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu Gly Arg Val Gly

595 600 605

Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg Leu Pro Cys Val Glu

610 615 620

Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val Cys Leu Leu His Glu Lys

625 630 635 640

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

645 650 655

Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Thr Val Asp Glu Thr Tyr Val

660 665 670

Pro Lys Glu Phe Lys Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys

675 680 685

Thr Leu Pro Glu Lys Glu Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala

690 695 700

Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr

705 710 715 720

Val Met Asp Asp Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala

725 730 735

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

740 745 750

Cys Lys Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Glu

755 760 765

Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu Met Ile

770 775 780

Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp Lys His
785 790 795 800
Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr Phe Met
805 810 815
Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu Ile Gly
820 825 830
Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr Ser Lys

835 840 845
Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys Val Ile
850 855 860
Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser Asp Thr
865 870 875 880
Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
885 890 895
Ser Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp

900 905 910
Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro
915 920 925
Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile
930 935 940
Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala
945 950 955 960
Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His

965 970 975
Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu
980 985 990
Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr
995 1000 1005
Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp
1010 1015 1020
Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg

1025 1030 1035

Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val Thr

1040 1045 1050

Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu

1055 1060 1065

Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu

1070 1075 1080

Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr

1085 1090 1095

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

1100 1105 1110

Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp

1115 1120 1125

Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu

1130 1135 1140

Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln

1175 1180 1185

Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys

1190 1195 1200

Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly

1205 1210 1215

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile Pro Val Ser Gly Pro

1220 1225 1230

Ala Arg Cys Leu Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp

1235 1240 1245

Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys

1250 1255 1260

Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr

1265 1270 1275

Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu

1280 1285 1290

Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser

1295 1300 1305

Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu

1310 1315 1320

Gly Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln

1325 1330 1335

Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile

1340 1345 1350

Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser

1355 1360 1365

Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly

1370 1375 1380

Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu

1385 1390 1395

His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly

1400 1405 1410

Tyr Leu Ser Ser Ala His His His His His His His His His His

1415 1420 1425

<210> 35

<211> 959

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 35

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr

20 25 30

Ala Glu Ala Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His

35 40 45

Leu Glu Gln Leu Leu Met Asp Leu Gln Glu Leu Leu Ser Arg Met Glu

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Pro Lys Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp

85 90 95

Glu Leu Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser

100 105 110

Phe Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr

115 120 125

Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe Asp

130 135 140

Asp Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile Ala Phe

145 150 155 160

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln Gly Gly Gly Ser Gly Gly

165 170 175

Gly Ser Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser

180 185 190

Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr Val Val Cys Ser Tyr

195 200 205

Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly

210 215 220

Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr Lys Thr Glu Asp Glu

225 230 235 240

Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys

245 250 255

Ile Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu

260 265 270

Leu Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro

275 280 285

Thr Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser Ile Tyr Gly Gly Gly

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Ser Met Trp Glu Leu

420 425 430

Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro

435 440 445

Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile

450 455 460

Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr

465 470 475 480

Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys

485 490 495

His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys

500 505 510

Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn

515 520 525

Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr

530 535 540

Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys

545 550 555 560

Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala

565 570 575

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

580 585 590

Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu

595 600 605

Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr

610 615 620

Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp

625 630 635 640

Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu

645 650 655

Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe

660 665 670

Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys

675 680 685

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

690 695 700

Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala

705 710 715 720

Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro

725 730 735

Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

740 745 750

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

755 760 765

Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr

770 775 780

Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp

785 790 795 800

His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu

805 810 815

Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr

820 825 830

Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu

835 840 845

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

850 855 860

Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His

865 870 875 880

Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu

885 890 895

Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro

900 905 910

Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu

915 920 925

Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly

930 935 940

Tyr Leu Ser Ser Ala His His His His His His His His His His

945 950 955

<210> 36

<211> 959

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 36

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

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

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

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

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ser Leu Pro Asp

290 295 300

Ile Thr Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe

305 310 315 320

Val Thr Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met

325 330 335

Val Arg Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu

340 345 350

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

355 360 365

Ile Thr Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser

370 375 380

Glu Arg Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile

385 390 395 400

Gln Thr Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr

405 410 415

Tyr Ser Ile Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Met Trp Glu Leu

420 425 430

Glu Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro

435 440 445

Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile

450 455 460

Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr

465 470 475 480

Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys

485 490 495

His Lys Gly Gly Glu Thr Leu Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys

500 505 510

Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn

515 520 525

Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr

530 535 540

Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys

545 550 555 560

Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala

565 570 575

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

580 585 590

Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu

595 600 605

Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr

610 615 620

Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp

625 630 635 640

Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu

645 650 655

Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe

660 665 670

Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys

675 680 685

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

690 695 700

Thr Ser Thr Glu Val Gln Cys Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala

705 710 715 720

Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro

725 730 735

Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

740 745 750

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

755 760 765

Ser Gln Ser Arg Asn Leu Leu Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr

770 775 780

Ala Arg Glu Lys Leu Lys His Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp

785 790 795 800

His Glu Asp Ile Thr Arg Asp Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu

805 810 815

Pro Leu Glu Leu His Lys Asn Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr

820 825 830

Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu

835 840 845

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

850 855 860

Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His

865 870 875 880

Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu

885 890 895

Met Gln Ser Leu Asn His Asn Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro

900 905 910

Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu

915 920 925

Leu His Ala Phe Ser Thr Arg Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly

930 935 940

Tyr Leu Ser Ser Ala His His His His His His His His His His

945 950 955

<210> 37

<211> 1435

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 37

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Met Trp Glu Leu Glu Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30

Glu Val Asp Trp Thr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Thr Val Asn Leu Thr
35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Asp Ile Thr Trp Thr Ser Asp Gln Arg
50 55 60

His Gly Val Ile Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Thr Val Lys Glu
65 70 75 80

Phe Leu Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Thr Leu
85 90 95

Ser His Ser His Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asn Gly Ile Trp Ser
100 105 110

Thr Glu Ile Leu Lys Asn Phe Lys Asn Lys Thr Phe Leu Lys Cys Glu
115 120 125

Ala Pro Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Ser Trp Leu Val Gln Arg
130 135 140

Asn Met Asp Leu Lys Phe Asn Ile Lys Ser Ser Ser Ser Ser Pro Asp
145 150 155 160

Ser Arg Ala Val Thr Cys Gly Met Ala Ser Leu Ser Ala Glu Lys Val
165 170 175

Thr Leu Asp Gln Arg Asp Tyr Glu Lys Tyr Ser Val Ser Cys Gln Glu
180 185 190

Asp Val Thr Cys Pro Thr Ala Glu Glu Thr Leu Pro Ile Glu Leu Ala
195 200 205

Leu Glu Ala Arg Gln Gln Asn Lys Tyr Glu Asn Tyr Ser Thr Ser Phe
210 215 220

Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Met

225 230 235 240

Lys Pro Leu Lys Asn Ser Gln Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp

245 250 255

Ser Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Lys Phe Phe Val Arg

260 265 270

Ile Gln Arg Lys Lys Glu Lys Met Lys Glu Thr Glu Glu Gly Cys Asn

275 280 285

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

290 295 300

Lys Gly Gly Asn Val Cys Val Gln Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Asn Ser

305 310 315 320

Ser Cys Ser Lys Trp Ala Cys Val Pro Cys Arg Val Arg Ser Gly Gly

325 330 335

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Val Ile

340 345 350

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

355 360 365

Lys Thr Thr Asp Asp Met Val Lys Thr Ala Arg Glu Lys Leu Lys His

370 375 380

Tyr Ser Cys Thr Ala Glu Asp Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Arg Asp

385 390 395 400

Gln Thr Ser Thr Leu Lys Thr Cys Leu Pro Leu Glu Leu His Lys Asn

405 410 415

Glu Ser Cys Leu Ala Thr Arg Glu Thr Ser Ser Thr Thr Arg Gly Ser

420 425 430

Cys Leu Pro Pro Gln Lys Thr Ser Leu Met Met Thr Leu Cys Leu Gly

435 440 445

Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Thr Glu Phe Gln Ala Ile

450 455 460

Asn Ala Ala Leu Gln Asn His Asn His Gln Gln Ile Ile Leu Asp Lys

465 470 475 480

Gly Met Leu Val Ala Ile Asp Glu Leu Met Gln Ser Leu Asn His Asn

485 490 495

Gly Glu Thr Leu Arg Gln Lys Pro Pro Val Gly Glu Ala Asp Pro Tyr

500 505 510

Arg Val Lys Met Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Ser Thr Arg

515 520 525

Val Val Thr Ile Asn Arg Val Met Gly Tyr Leu Ser Ser Ala Gly Gly

530 535 540

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

545 550 555 560

Ile Phe Pro Asn Ser Ser Leu Met Ile Ser Gln Gly Thr Phe Val Thr

565 570 575

Val Val Cys Ser Tyr Ser Asp Lys His Asp Leu Tyr Asn Met Val Arg

580 585 590

Leu Glu Lys Asp Gly Ser Thr Phe Met Glu Lys Ser Thr Glu Pro Tyr

595 600 605

Lys Thr Glu Asp Glu Phe Glu Ile Gly Pro Val Asn Glu Thr Ile Thr

610 615 620

Gly His Tyr Ser Cys Ile Tyr Ser Lys Gly Ile Thr Trp Ser Glu Arg

625 630 635 640

Ser Lys Thr Leu Glu Leu Lys Val Ile Lys Glu Asn Val Ile Gln Thr

645 650 655

Pro Ala Pro Gly Pro Thr Ser Asp Thr Ser Trp Leu Lys Thr Tyr Ser

660 665 670

Ile Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Ala His Lys Ser

675 680 685

Glu Ile Ala His Arg Tyr Asn Asp Leu Gly Glu Gln His Phe Lys Gly

690 695 700

Leu Val Leu Ile Ala Phe Ser Gln Tyr Leu Gln Lys Cys Ser Tyr Asp

705 710 715 720

Glu His Ala Lys Leu Val Gln Glu Val Thr Asp Phe Ala Lys Thr Cys
725 730 735
Val Ala Asp Glu Ser Ala Ala Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu

740 745 750
Phe Gly Asp Lys Leu Cys Ala Ile Pro Asn Leu Arg Glu Asn Tyr Gly
755 760 765
Glu Leu Ala Asp Cys Cys Thr Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
770 775 780
Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Ser Leu Pro Pro Phe Glu Arg
785 790 795 800
Pro Glu Ala Glu Ala Met Cys Thr Ser Phe Lys Glu Asn Pro Thr Thr

805 810 815
Phe Met Gly His Tyr Leu His Glu Val Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
820 825 830
Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Tyr Tyr Ala Glu Gln Tyr Asn Glu Ile Leu
835 840 845
Thr Gln Cys Cys Ala Glu Ala Asp Lys Glu Ser Cys Leu Thr Pro Lys
850 855 860
Leu Asp Gly Val Lys Glu Lys Ala Leu Val Ser Ser Val Arg Gln Arg

865 870 875 880
Met Lys Cys Ser Ser Met Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
885 890 895
Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Thr Phe Pro Asn Ala Asp Phe Ala
900 905 910
Glu Ile Thr Lys Leu Ala Thr Asp Leu Thr Lys Val Asn Lys Glu Cys
915 920 925
Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Glu Leu Ala

930 935 940
Lys Tyr Met Cys Glu Asn Gln Ala Thr Ile Ser Ser Lys Leu Gln Thr
945 950 955 960
Cys Cys Asp Lys Pro Leu Leu Lys Lys Ala His Cys Leu Ser Glu Val

965 970 975

Glu His Asp Thr Met Pro Ala Asp Leu Pro Ala Ile Ala Ala Asp Phe

980 985 990

Val Glu Asp Gln Glu Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val

995 1000 1005

Phe Leu Gly Thr Phe Leu Tyr Glu Tyr Ser Arg Arg His Pro Asp

1010 1015 1020

Tyr Ser Val Ser Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Lys Tyr Glu Ala

1025 1030 1035

Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Glu Ala Asn Pro Pro Ala Cys Tyr

1040 1045 1050

Gly Thr Val Leu Ala Glu Phe Gln Pro Leu Val Glu Glu Pro Lys

1055 1060 1065

Asn Leu Val Lys Thr Asn Cys Asp Leu Tyr Glu Lys Leu Gly Glu

1070 1075 1080

Tyr Gly Phe Gln Asn Ala Ile Leu Val Arg Tyr Thr Gln Lys Ala

1085 1090 1095

Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Ala Ala Arg Asn Leu

1100 1105 1110

Gly Arg Val Gly Thr Lys Cys Cys Thr Leu Pro Glu Asp Gln Arg

1115 1120 1125

Leu Pro Cys Val Glu Asp Tyr Leu Ser Ala Ile Leu Asn Arg Val

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

Cys Cys Ser Gly Ser Leu Val Glu Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Thr Phe Thr Phe His Ser Asp Ile Cys Thr Leu Pro Glu Lys Glu

1190 1195 1200

Lys Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Ala Glu Leu Val Lys His

1205 1210 1215

Lys Pro Lys Ala Thr Ala Glu Gln Leu Lys Thr Val Met Asp Asp

1220 1225 1230

Phe Ala Gln Phe Leu Asp Thr Cys Cys Lys Ala Ala Asp Lys Asp

1235 1240 1245

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

1250 1255 1260

Asp Ala Leu Ala Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro

1265 1270 1275

Thr Ser Ser Ser Thr Ser Ser Ser Thr Ala Glu Ala Gln Gln Gln

1280 1285 1290

Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln Gln His Leu Glu Gln Leu Leu

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

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

1325 1330 1335

Gln Ala Thr Glu Leu Lys Asp Leu Gln Cys Leu Glu Asp Glu Leu

1340 1345 1350

Gly Pro Leu Arg His Val Leu Asp Leu Thr Gln Ser Lys Ser Phe

1355 1360 1365

Gln Leu Glu Asp Ala Glu Asn Phe Ile Ser Asn Ile Arg Val Thr

1370 1375 1380

Val Val Lys Leu Lys Gly Ser Asp Asn Thr Phe Glu Cys Gln Phe

1385 1390 1395

Asp Asp Glu Ser Ala Thr Val Val Asp Phe Leu Arg Arg Trp Ile

1400 1405 1410

Ala Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Ser Pro Gln His His His

1415 1420 1425

His His His His His His His

1430 1435

<210> 38

<211> 1431

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 38

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30

Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr
35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser
50 55 60

Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu
65 70 75 80

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu
85 90 95

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser
100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu
115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu
130 135 140

Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly
145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala
165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu
195 200 205
Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser
210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu
225 230 235 240
Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu
245 250 255
Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe
260 265 270
Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val
275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser
290 295 300
Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
305 310 315 320
Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro
340 345 350

Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val
355 360 365
Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys
370 375 380
Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser
385 390 395 400
Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys
405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
420 425 430
Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr

435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu

465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr

485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys

500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr

515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Ser Gly

530 535 540

Gly Gly Ser Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu

545 550 555 560

Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg

565 570 575

Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser

580 585 590

Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser

595 600 605

Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro

610 615 620

Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp

625 630 635 640

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

645 650 655

Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser Asp

660 665 670

Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu

675 680 685

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

Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys
740 745 750
Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu
755 760 765
Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly
770 775 780
Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys
785 790 795 800

Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg
805 810 815
Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr
820 825 830
Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe
835 840 845
Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe
850 855 860

Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys
865 870 875 880
Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg
885 890 895
Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala
900 905 910
Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala
915 920 925

Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys

930 935 940

Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala

945 950 955 960

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

965 970 975

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

980 985 990

Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe

995 1000 1005

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp

1010 1015 1020

Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys

1055 1060 1065

Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

1070 1075 1080

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly

1085 1090 1095

Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
1175 1180 1185
Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala
1190 1195 1200
Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys
1205 1210 1215
Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys
1220 1225 1230

His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
1235 1240 1245
Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
1250 1255 1260
Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser
1265 1270 1275
Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser
1280 1285 1290

Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1295 1300 1305
Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys
1310 1315 1320
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala
1325 1330 1335
Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro
1340 1345 1350

Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
1355 1360 1365
Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
1370 1375 1380
Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
1385 1390 1395
Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys

1400 1405 1410

Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His His
1415 1420 1425
His His His
1430

<210> 39

<211> 1418

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 39

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

145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala

165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys

180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu

195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu

225 230 235 240

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe

260 265 270

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val

275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser

290 295 300

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu

305 310 315 320

Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys

370 375 380

Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser

385 390 395 400

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys

405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala

420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr

435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu

465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr

485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys

500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr

515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Ser Gly

530 535 540

Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu

545 550 555 560

Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met Cys Arg

565 570 575

Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp Arg Ala

580 585 590

Lys Tyr Lys Asp Ser Tyr Asn Val Phe Arg Leu Gly Pro Ser Glu Ser

595 600 605

Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Leu

610 615 620

Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His Ser Asp

625 630 635 640

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

645 650 655

Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr Glu Ala

660 665 670

Ser Gly Phe Asp Ala Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ala

675 680 685

His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn

690 695 700

Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys

705 710 715 720

Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala

725 730 735

Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu

740 745 750

His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu

755 760 765

Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg

770 775 780

Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg

785 790 795 800

Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn

805 810 815

Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His

820 825 830

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

835 840 845

Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu

850 855 860

Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala

865 870 875 880

Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala

885 890 895

Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala
900 905 910
Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His

915 920 925
Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala
930 935 940
Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys
945 950 955 960
Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile
965 970 975
Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala

980 985 990
Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala
995 1000 1005
Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg
1010 1015 1020
His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
1025 1030 1035
Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His

1040 1045 1050
Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu
1055 1060 1065
Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
1070 1075 1080
Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
1085 1090 1095
Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser

1100 1105 1110
Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu
1115 1120 1125
Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser

1190 1195 1200

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu

1205 1210 1215

Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val

1220 1225 1230

Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp

1235 1240 1245

Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala

1250 1255 1260

Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr

1265 1270 1275

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

1280 1285 1290

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

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

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

1325 1330 1335

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

1340 1345 1350

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

1355 1360 1365

Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala
1370 1375 1380
Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
1385 1390 1395
Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His

1400 1405 1410
His His His His His
1415

<210> 40
<211> 1609
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 40
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30

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

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser
100 105 110
Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu
115 120 125
Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu

130 135 140

Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly
145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala
165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu
195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser
210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu
225 230 235 240

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu
245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe
260 265 270

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val
275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser
290 295 300

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
305 310 315 320

Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro
340 345 350

Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val
355 360 365

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys
370 375 380

Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser
385 390 395 400
Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys
405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
420 425 430
Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr
435 440 445
Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys
450 455 460
Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu
465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
485 490 495
Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys
500 505 510
Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr
515 520 525
Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Gly Ser Ser Gly Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Phe Pro Leu Ser Ile
545 550 555 560
Tyr Gly Gln Ser Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro Glu
565 570 575
Ser Tyr Pro Ser Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys Ser Val
580 585 590
Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln
595 600 605

Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln
610 615 620
Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly

625 630 635 640

Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn His

645 650 655

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

660 665 670

Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu Gly

675 680 685

Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys Glu

690 695 700

Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu

705 710 715 720

Asp Leu Ser Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu Pro Val

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe Asn Val

770 775 780

Ser Ser Leu Val Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Asn Ile

785 790 795 800

Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Gln

805 810 815

Leu Glu Lys Phe Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu

820 825 830

Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Arg Ile Ser

835 840 845

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

850 855 860

Glu Val Thr Leu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ala His

865 870 875 880

Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe
885 890 895
Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro
900 905 910
Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys
915 920 925

Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His
930 935 940
Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr
945 950 955 960
Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn
965 970 975
Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu
980 985 990

Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu
995 1000 1005
Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His
1010 1015 1020
Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr
1025 1030 1035
Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
1040 1045 1050

Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala
1055 1060 1065
Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe
1070 1075 1080
Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
1085 1090 1095
Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr
1100 1105 1110

Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu

1115 1120 1125

Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe

1190 1195 1200

Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala

1235 1240 1245

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

1250 1255 1260

Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr

1265 1270 1275

Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro

1280 1285 1290

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

1295 1300 1305

Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met

1310 1315 1320

Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys

1325 1330 1335

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

1340 1345 1350

Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu
1355 1360 1365
Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr
1370 1375 1380
Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg
1385 1390 1395
Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys
1400 1405 1410

Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe
1415 1420 1425
Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr
1430 1435 1440
Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala
1445 1450 1455
Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
1460 1465 1470

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
1475 1480 1485
Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
1490 1495 1500
Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
1505 1510 1515
Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu
1520 1525 1530

Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro
1535 1540 1545
Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys
1550 1555 1560
Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
1565 1570 1575
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser

1580 1585 1590

Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His His His His
1595 1600 1605
His

<210> 41
<211> 961
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 41
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30

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

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser
100 105 110
Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu
115 120 125
Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu
130 135 140
Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly

145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala
165 170 175
Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
180 185 190
Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu
195 200 205
Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser
210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu
225 230 235 240
Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu
245 250 255
Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe
260 265 270
Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val
275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser
290 295 300
Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
305 310 315 320
Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro
340 345 350

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

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys
405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr
435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys
450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu
465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys
500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr
515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Ser Gly
530 535 540

Gly Gly Ser Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu
545 550 555 560

Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg
565 570 575

Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser
580 585 590

Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser
595 600 605

Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro
610 615 620

Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp
625 630 635 640

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

645 650 655

Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser Asp

660 665 670

Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu

675 680 685

His Leu Tyr Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Val Gln Leu Val

690 695 700

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

705 710 715 720

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Thr Trp Val

725 730 735

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

740 745 750

Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

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

805 810 815

Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu

820 825 830

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

835 840 845

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

850 855 860

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

865 870 875 880

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

885 890 895

His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu
900 905 910
Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu
915 920 925

Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln
930 935 940
Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His His His His
945 950 955 960
His

<210> 42
<211> 948
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 42
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu
85 90 95
Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser
100 105 110
Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu

```
        115                 120                 125
Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu
    130                 135                 140

Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly
145                 150                 155                 160
Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala
                165                 170                 175
Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
            180                 185                 190
Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu
        195                 200                 205

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

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

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro
            340                 345                 350
Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val
        355                 360                 365
```

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys
370 375 380
Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser
385 390 395 400

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

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu
465 470 475 480
Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
485 490 495
Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys
500 505 510
Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr
515 520 525

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

Lys Tyr Lys Asp Ser Tyr Asn Val Phe Arg Leu Gly Pro Ser Glu Ser
595 600 605
Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Leu

610 615 620

Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His Ser Asp
625 630 635 640

Phe Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Ser Ser Gly Gly Pro Asp Ser Pro
645 650 655

Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr Glu Ala
660 665 670

Ser Gly Phe Asp Ala Pro Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Val
675 680 685

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
690 695 700

Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met
705 710 715 720

Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser
725 730 735

Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly
740 745 750

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln
755 760 765

Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile
770 775 780

Gly Gly Ser Leu Ser Pro Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser
785 790 795 800

Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
805 810 815

Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly
820 825 830

Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys
835 840 845

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu
850 855 860

Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser
865 870 875 880
Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val
885 890 895
Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr
900 905 910

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
915 920 925
Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His
930 935 940
His His His His
945

<210> 43
<211> 1139
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 43
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

65 70 75 80
Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu
85 90 95
Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser

100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu

115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala

165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys

180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu

195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu

225 230 235 240

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe

260 265 270

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val

275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser

290 295 300

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu

305 310 315 320

Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys

370 375 380

Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser

385 390 395 400

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys

405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala

420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr

435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu

465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr

485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys

500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr

515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Ser Gly

530 535 540

Gly Gly Ser Ser Gly Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Phe Pro Leu Ser Ile

545 550 555 560

Tyr Gly Gln Ser Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro Glu

565 570 575

Ser Tyr Pro Ser Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys Ser Val

580 585 590

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

595 600 605

Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln

610 615 620

Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly

625 630 635 640

Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn His

645 650 655

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

660 665 670

Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu Gly

675 680 685

Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys Glu

690 695 700

Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu

705 710 715 720

Asp Leu Ser Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu Pro Val

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe Asn Val

770 775 780

Ser Ser Leu Val Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Asn Ile

785 790 795 800

Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Gln

805 810 815

Leu Glu Lys Phe Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu

820 825 830

Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Arg Ile Ser

835 840 845

Glu Thr Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn
850 855 860
Glu Val Thr Leu Asn Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Val Gln
865 870 875 880
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
885 890 895
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Thr

900 905 910
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
915 920 925
Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg
930 935 940
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met
945 950 955 960
Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly

965 970 975
Gly Ser Leu Ser Pro Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
980 985 990
Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu
995 1000 1005
Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly
1010 1015 1020
Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

1025 1030 1035
Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
1040 1045 1050
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu
1055 1060 1065
Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
1070 1075 1080
Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Thr His His His His His His His His His His

1130 1135

<210> 44

<211> 1438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 44

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val

20 25 30

Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr

35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser

50 55 60

Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu

65 70 75 80

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu

85 90 95

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser

100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu

115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu

130 135 140

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

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu
195 200 205
Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser
210 215 220
Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu
225 230 235 240
Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu
245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe
260 265 270
Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val
275 280 285
Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser
290 295 300
Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
305 310 315 320

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

Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser

385 390 395 400

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys

405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala

420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr

435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu

465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr

485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys

500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr

515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser

530 535 540

Gly Gly Gly Ser Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala

545 550 555 560

Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys

565 570 575

Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg

580 585 590

Ser Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu

595 600 605

Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly

610 615 620

Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser

625 630 635 640

Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp Ser
645 650 655

Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser
660 665 670

Asp Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala
675 680 685

Glu His Leu Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ala His
690 695 700

Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe
705 710 715 720

Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro
725 730 735

Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys
740 745 750

Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His
755 760 765

Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr
770 775 780

Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn
785 790 795 800

Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu
805 810 815

Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu
820 825 830

Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro
835 840 845

Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala
850 855 860

Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu
865 870 875 880

Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys

885 890 895

Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe
900 905 910
Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu
915 920 925
Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr
930 935 940
Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp
945 950 955 960

Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu
965 970 975
Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala
980 985 990
Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala
995 1000 1005
Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala
1010 1015 1020

Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg
1025 1030 1035
His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr
1040 1045 1050
Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His
1055 1060 1065
Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu
1070 1075 1080

Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
1085 1090 1095
Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr
1100 1105 1110
Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser
1115 1120 1125

Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu
1130 1135 1140

Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu
1145 1150 1155
Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg
1160 1165 1170
Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys
1175 1180 1185
Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe
1190 1195 1200

Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser
1205 1210 1215
Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu
1220 1225 1230
Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val
1235 1240 1245
Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp
1250 1255 1260

Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala
1265 1270 1275
Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
1280 1285 1290
Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln
1295 1300 1305
Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile
1310 1315 1320

Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys
1325 1330 1335
Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
1340 1345 1350
Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

1355 1360 1365

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn

1370 1375 1380

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

1385 1390 1395

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

1400 1405 1410

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

1415 1420 1425

His His His His His His His His His His

1430 1435

<210> 45

<211> 1425

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 45

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val

20 25 30

Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr

35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser

50 55 60

Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu

65 70 75 80

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu

85 90 95

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser

100 105 110

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

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

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu
245 250 255
Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe
260 265 270
Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val
275 280 285
Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser
290 295 300

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
305 310 315 320
Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro
340 345 350

Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val
355 360 365

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys
370 375 380
Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser
385 390 395 400
Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys
405 410 415
Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr
435 440 445
Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys
450 455 460
Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu
465 470 475 480
Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
485 490 495

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

Glu Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met Cys
565 570 575
Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp Arg
580 585 590
Ala Lys Tyr Lys Asp Ser Tyr Asn Val Phe Arg Leu Gly Pro Ser Glu

595 600 605

Ser Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly

610 615 620

Leu Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His Ser

625 630 635 640

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

645 650 655

Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr Glu

660 665 670

Ala Ser Gly Phe Asp Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

675 680 685

Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu

690 695 700

Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln

705 710 715 720

Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu

725 730 735

Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys

740 745 750

Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu

755 760 765

Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro

770 775 780

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu

785 790 795 800

Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His

805 810 815

Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg

820 825 830

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg

835 840 845

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
850 855 860
Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
865 870 875 880

Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
885 890 895
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
900 905 910
Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys
915 920 925
Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp
930 935 940

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser
945 950 955 960
Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His
965 970 975
Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser
980 985 990
Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala
995 1000 1005

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala
1010 1015 1020
Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala
1025 1030 1035
Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
1040 1045 1050
Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu
1055 1060 1065

Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe
1070 1075 1080
Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr

1190 1195 1200

Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val

1205 1210 1215

Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys

1220 1225 1230

Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys

1235 1240 1245

Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu

1250 1255 1260

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

1265 1270 1275

Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

1280 1285 1290

Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

1295 1300 1305

Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

1310 1315 1320

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu
1325 1330 1335
Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
1340 1345 1350
Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
1355 1360 1365

Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr
1370 1375 1380
Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
1385 1390 1395
Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr
1400 1405 1410
Leu Thr His His His His His His His His His His
1415 1420 1425

<210> 46

<211

> 1616

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 46

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

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser
50 55 60
Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu
65 70 75 80
Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu

85 90 95

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser

100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu

115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala

165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys

180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu

195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu

225 230 235 240

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe

260 265 270

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val

275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser

290 295 300

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu

305 310 315 320

Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

325 330 335

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro
340 345 350
Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val
355 360 365

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys
370 375 380
Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser
385 390 395 400
Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys
405 410 415
Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr
435 440 445
Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys
450 455 460
Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu
465 470 475 480
Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
485 490 495

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

Ile Tyr Gly Gln Ser Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro
565 570 575
Glu Ser Tyr Pro Ser Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys Ser

580 585 590

Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn

595 600 605

Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu

610 615 620

Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys

625 630 635 640

Gly Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn

645 650 655

His Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Glu

660 665 670

Asp Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu

675 680 685

Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys

690 695 700

Glu Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr

705 710 715 720

Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu Pro

725 730 735

Val Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile

740 745 750

Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg Leu

755 760 765

Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe Asn

770 775 780

Val Ser Ser Leu Val Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Asn

785 790 795 800

Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn

805 810 815

Gln Leu Glu Lys Phe Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro

820 825 830

Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Arg Ile
835 840 845

Ser Glu Thr Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala
850 855 860

Asn Glu Val Thr Leu Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp
865 870 875 880

Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu
885 890 895

Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln
900 905 910

Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe
915 920 925

Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser
930 935 940

Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg
945 950 955 960

Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu
965 970 975

Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro
980 985 990

Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp
995 1000 1005

Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
1010 1015 1020

Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys
1025 1030 1035

Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys
1040 1045 1050

Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
1055 1060 1065

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln

1070 1075 1080

Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp

1115 1120 1125

Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe

1175 1180 1185

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp

1190 1195 1200

Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys

1235 1240 1245

Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

1250 1255 1260

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly

1265 1270 1275

Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys

1280 1285 1290

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

1295 1300 1305

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys
1310 1315 1320
Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln
1325 1330 1335
Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr
1340 1345 1350
Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser
1355 1360 1365

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala
1370 1375 1380
Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys
1385 1390 1395
Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys
1400 1405 1410
His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
1415 1420 1425

Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
1430 1435 1440
Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser
1445 1450 1455
Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1460 1465 1470
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1475 1480 1485

His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn
1490 1495 1500
Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
1505 1510 1515
Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
1520 1525 1530
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser

1535 1540 1545

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
1550 1555 1560
Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
1565 1570 1575
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg
1580 1585 1590
Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His
1595 1600 1605

His His His His His His His His
1610 1615

<210> 47
<211> 968
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 47
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30
Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr

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

100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu

115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala

165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys

180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu

195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu

225 230 235 240

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe

260 265 270

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val

275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser

290 295 300

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu

305 310 315 320

Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys

370 375 380

Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser

385 390 395 400

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys

405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala

420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr

435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu

465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr

485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys

500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr

515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser

530 535 540

Gly Gly Gly Ser Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala

545 550 555 560

Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys

565 570 575

Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg

580 585 590

Ser Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu

595 600 605

Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly

610 615 620

Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser

625 630 635 640

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

645 650 655

Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser

660 665 670

Asp Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala

675 680 685

Glu His Leu Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Val Gln

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

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

805 810 815

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr

820 825 830

Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

835 840 845

Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
850 855 860
Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His

865 870 875 880
Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
885 890 895
Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
900 905 910
Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
915 920 925
Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn

930 935 940
Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His
945 950 955 960
His His His His His His His His
965

<210> 48
<211> 955
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 48
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

65 70 75 80

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

Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly
145 150 155 160
Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala
165 170 175
Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
180 185 190
Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu
195 200 205

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

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val
275 280 285
Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser
290 295 300
Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
305 310 315 320

Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro
340 345 350

Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val
355 360 365

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys
370 375 380

Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser
385 390 395 400

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys
405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr
435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys
450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu
465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys
500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr
515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser
530 535 540

Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala
545 550 555 560

Glu Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met Cys

565 570 575

Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp Arg

580 585 590

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

595 600 605

Ser Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly

610 615 620

Leu Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His Ser

625 630 635 640

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

645 650 655

Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr Glu

660 665 670

Ala Ser Gly Phe Asp Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

675 680 685

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

690 695 700

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

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

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

755 760 765

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

770 775 780

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

785 790 795 800

Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser

805 810 815

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
820 825 830
Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
835 840 845

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
850 855 860
Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu
865 870 875 880
Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
885 890 895
Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
900 905 910

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
915 920 925
Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
930 935 940
Thr His His His His His His His His His His
945 950 955

<210> 49
<211> 1146
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 49
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

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

50 55 60

Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu

65 70 75 80

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu

85 90 95

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser

100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu

115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu

130 135 140

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

145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala

165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys

180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu

195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu

225 230 235 240

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe

260 265 270

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val

275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser

290 295 300

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
305 310 315 320
Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

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

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

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

515 520 525
Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser
530 535 540
Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Phe Pro Leu Ser

545 550 555 560

Ile Tyr Gly Gln Ser Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro

565 570 575

Glu Ser Tyr Pro Ser Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys Ser

580 585 590

Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn

595 600 605

Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu

610 615 620

Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys

625 630 635 640

Gly Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn

645 650 655

His Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Glu

660 665 670

Asp Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu

675 680 685

Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys

690 695 700

Glu Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr

705 710 715 720

Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu Pro

725 730 735

Val Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile

740 745 750

Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg Leu

755 760 765

Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe Asn

770 775 780

Val Ser Ser Leu Val Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Asn

785 790 795 800

Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn
805 810 815
Gln Leu Glu Lys Phe Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro
820 825 830
Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Arg Ile

835 840 845
Ser Glu Thr Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala
850 855 860
Asn Glu Val Thr Leu Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys
865 870 875 880
Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser
885 890 895
Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly

900 905 910
Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
915 920 925
Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg
930 935 940
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
945 950 955 960
Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr

965 970 975
Ile Gly Gly Ser Leu Ser Pro Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
980 985 990
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser
995 1000 1005
Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
1010 1015 1020
Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys

1025 1030 1035
Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

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

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

His His His

1145

<210> 50

<211> 1438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 50

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser
85 90 95
Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val
100 105 110

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

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

Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp
245 250 255
Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp Ser Pro
260 265 270
Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser Asp
275 280 285
Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu
290 295 300

His Leu Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ala His Lys
305 310 315 320
Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys

325 330 335

Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe

340 345 350

Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr

355 360 365

Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr

370 375 380

Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr

385 390 395 400

Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu

405 410 415

Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val

420 425 430

Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu

435 440 445

Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro

485 490 495

Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln

500 505 510

Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys

515 520 525

Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe

530 535 540

Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu

545 550 555 560

Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu

565 570 575

Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys
580 585 590

Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu
595 600 605

Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp
610 615 620

Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp
625 630 635 640

Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp
645 650 655

Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr
660 665 670

Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
675 680 685

Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile
690 695 700

Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln
705 710 715 720

Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr
725 730 735

Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys
740 745 750

Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr
755 760 765

Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro
770 775 780

Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg
785 790 795 800

Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys
805 810 815

Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu

820 825 830

Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu

835 840 845

Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met

850 855 860

Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys

865 870 875 880

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

885 890 895

Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp

900 905 910

Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp

915 920 925

Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp

930 935 940

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

945 950 955 960

Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr

965 970 975

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

980 985 990

His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln

995 1000 1005

Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn

1010 1015 1020

Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val

1055 1060 1065

Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu
1070 1075 1080
Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val
1085 1090 1095
Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser
1100 1105 1110
Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn
1115 1120 1125

Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser
1130 1135 1140
Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser
1145 1150 1155
Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys
1160 1165 1170
Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys
1175 1180 1185

Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr
1190 1195 1200
Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly
1205 1210 1215
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn
1220 1225 1230
Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His
1235 1240 1245

His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
1250 1255 1260
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile
1265 1270 1275
Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala
1280 1285 1290
Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser

1295 1300 1305

Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg
1310 1315 1320
Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu
1325 1330 1335
Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys
1340 1345 1350
Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met
1355 1360 1365

Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser
1370 1375 1380
Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr
1385 1390 1395
Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile
1400 1405 1410
Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser
1415 1420 1425

His His His His His His His His His His
1430 1435

<210> 51
<211> 1425
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 51
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
20 25 30
Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

115 120 125

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr

130 135 140

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu

165 170 175

Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met Cys Arg

180 185 190

Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp Arg Ala

195 200 205

Lys Tyr Lys Asp Ser Tyr Asn Val Phe Arg Leu Gly Pro Ser Glu Ser

210 215 220

Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Leu

225 230 235 240

Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His Ser Asp

245 250 255

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

260 265 270

Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr Glu Ala

275 280 285

Ser Gly Phe Asp Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp

290 295 300

Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu

305 310 315 320

Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln

325 330 335

Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe

340 345 350

Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser

355 360 365

Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg

370 375 380

Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu

385 390 395 400

Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro

405 410 415

Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp

420 425 430

Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg

435 440 445

His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr

450 455 460

Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys

465 470 475 480

Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser

485 490 495

Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg

500 505 510

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

515 520 525

Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val

530 535 540

His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg

545 550 555 560

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

565 570 575

Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys

580 585 590

Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu

595 600 605

Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu

610 615 620

Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg

625 630 635 640

His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr

645 650 655

Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys

660 665 670

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

675 680 685

Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr

690 695 700

Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln

705 710 715 720

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

725 730 735

Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala

740 745 750

Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu

755 760 765

Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu

770 775 780

Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr
785 790 795 800
Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile

805 810 815
Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu
820 825 830
Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys
835 840 845
Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala
850 855 860
Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala

865 870 875 880
Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
885 890 895
Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp
900 905 910
Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro
915 920 925
Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu

930 935 940
Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala
945 950 955 960
Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu
965 970 975
Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu
980 985 990
Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala

995 1000 1005
Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile
1010 1015 1020
Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser

1025 1030 1035

Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu

1040 1045 1050

Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys

1055 1060 1065

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile

1070 1075 1080

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr

1085 1090 1095

Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr

1130 1135 1140

Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys

1220 1225 1230

Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu

1235 1240 1245

Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu

1250 1255 1260

Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val

1265 1270 1275

Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu

1280 1285 1290

Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala

1295 1300 1305

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile

1310 1315 1320

Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn

1325 1330 1335

Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln

1340 1345 1350

Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe

1355 1360 1365

Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp

1370 1375 1380

Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe

1385 1390 1395

Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn

1400 1405 1410

Ala Ser His His His His His His His His His His

1415 1420 1425

<210> 52

<211> 1616

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 52

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

115 120 125

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr

130 135 140

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Ser Gly Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Phe Pro Leu Ser Ile

165 170 175

Tyr Gly Gln Ser Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro Glu

180 185 190

Ser Tyr Pro Ser Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys Ser Val

195 200 205

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

210 215 220

Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln

225 230 235 240

Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly

245 250 255

Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn His

260 265 270

Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Glu Asp
275 280 285
Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu Gly

290 295 300
Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys Glu
305 310 315 320
Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu
325 330 335
Asp Leu Ser Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu Pro Val
340 345 350
Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro

355 360 365
Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser
370 375 380
His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe Asn Val
385 390 395 400
Ser Ser Leu Val Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Asn Ile
405 410 415
Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn Gln

420 425 430
Leu Glu Lys Phe Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu
435 440 445
Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Arg Ile Ser
450 455 460
Glu Thr Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn
465 470 475 480
Glu Val Thr Leu Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ala

485 490 495
His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn
500 505 510
Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys

515 520 525

Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala

530 535 540

Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu

545 550 555 560

His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu

565 570 575

Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg

580 585 590

Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg

595 600 605

Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn

610 615 620

Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His

625 630 635 640

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

645 650 655

Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu

660 665 670

Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala

675 680 685

Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala

690 695 700

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

705 710 715 720

Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His

725 730 735

Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala

740 745 750

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

755 760 765

Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile
770 775 780
Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala
785 790 795 800
Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala

805 810 815
Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His
820 825 830
Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu
835 840 845
Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr
850 855 860
Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn

865 870 875 880
Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys
885 890 895
Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val
900 905 910
Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly
915 920 925
Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu

930 935 940
Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys
945 950 955 960
Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val
965 970 975
Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val
980 985 990
Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys

995 1000 1005
Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu

1010 1015 1020

Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu

1025 1030 1035

Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys

1040 1045 1050

Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

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

1085 1090 1095

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val

1100 1105 1110

Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu

1115 1120 1125

Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile

1130 1135 1140

Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys

1145 1150 1155

Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys

1160 1165 1170

Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu

1175 1180 1185

Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly

1220 1225 1230

Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

1235 1240 1245

```
Asp Asn  Lys Glu Tyr Glu Tyr  Ser Val Glu Cys Gln  Glu Asp Ser
    1250                 1255                 1260
Ala Cys  Pro Ala Ala Glu Glu  Ser Leu Pro Ile Glu  Val Met Val
    1265                 1270                 1275
Asp Ala  Val His Lys Leu Lys  Tyr Glu Asn Tyr Thr  Ser Ser Phe
    1280                 1285                 1290
Phe Ile  Arg Asp Ile Ile Lys  Pro Asp Pro Pro Lys  Asn Leu Gln

    1295                 1300                 1305
Leu Lys  Pro Leu Lys Asn Ser  Arg Gln Val Glu Val  Ser Trp Glu
    1310                 1315                 1320
Tyr Pro  Asp Thr Trp Ser Thr  Pro His Ser Tyr Phe  Ser Leu Thr
    1325                 1330                 1335
Phe Cys  Val Gln Val Gln Gly  Lys Ser Lys Arg Glu  Lys Lys Asp
    1340                 1345                 1350
Arg Val  Phe Thr Asp Lys Thr  Ser Ala Thr Val Ile  Cys Arg Lys

    1355                 1360                 1365
Asn Ala  Ser Ile Ser Val Arg  Ala Gln Asp Arg Tyr  Tyr Ser Ser
    1370                 1375                 1380
Ser Trp  Ser Glu Trp Ala Ser  Val Pro Cys Ser Gly  Gly Ser Gly
    1385                 1390                 1395
Gly Gly  Ser Gly Gly Gly Ser  Gly Gly Gly Ser Arg  Asn Leu Pro
    1400                 1405                 1410
Val Ala  Thr Pro Asp Pro Gly  Met Phe Pro Cys Leu  His His Ser

    1415                 1420                 1425
Gln Asn  Leu Leu Arg Ala Val  Ser Asn Met Leu Gln  Lys Ala Arg
    1430                 1435                 1440
Gln Thr  Leu Glu Phe Tyr Pro  Cys Thr Ser Glu Glu  Ile Asp His
    1445                 1450                 1455
Glu Asp  Ile Thr Lys Asp Lys  Thr Ser Thr Val Glu  Ala Cys Leu
    1460                 1465                 1470
Pro Leu  Glu Leu Thr Lys Asn  Glu Ser Cys Leu Asn  Ser Arg Glu
```

1475 1480 1485

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

1490 1495 1500

Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu

1505 1510 1515

Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu

1520 1525 1530

Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala

1535 1540 1545

Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr

1550 1555 1560

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr

1565 1570 1575

Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala

1580 1585 1590

Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser His His

1595 1600 1605

His His His His His His His His

1610 1615

<210> 53

<211> 968

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 53

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val
100 105 110
Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr
115 120 125
Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
130 135 140
Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu
165 170 175
Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg
180 185 190
Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser
195 200 205
Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser
210 215 220

Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro
225 230 235 240
Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp
245 250 255
Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp Ser Pro
260 265 270
Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser Asp
275 280 285

Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu

290 295 300

His Leu Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Val Gln Leu

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Phe Gly Met Thr Trp

340 345 350

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

355 360 365

Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val

435 440 445

Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val

450 455 460

Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu

465 470 475 480

Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln

485 490 495

Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly

500 505 510

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

515 520 525

Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys

530 535 540

Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys
545 550 555 560
Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser
565 570 575
Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr
580 585 590
Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser
595 600 605

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

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

Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr
755 760 765
Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu
770 775 780
Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe

785 790 795 800

Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp
805 810 815
Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn
820 825 830
Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser
835 840 845
Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser
850 855 860

Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met
865 870 875 880
Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln
885 890 895
Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn
900 905 910
Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr
915 920 925

Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg
930 935 940
Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser His His
945 950 955 960
His His His His His His His His
965

<210> 54
<211> 955
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide
<400> 54
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

115 120 125

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr

130 135 140

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu

165 170 175

Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met Cys Arg

180 185 190

Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp Arg Ala

195 200 205

Lys Tyr Lys Asp Ser Tyr Asn Val Phe Arg Leu Gly Pro Ser Glu Ser

210 215 220

Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Leu

225 230 235 240

Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His Ser Asp

245 250 255

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

260 265 270

Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr Glu Ala

275 280 285

Ser Gly Phe Asp Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp Glu Leu Lys

420 425 430

Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly

435 440 445

Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr

450 455 460

Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu

465 470 475 480

Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His

485 490 495

Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys

500 505 510

Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro

515 520 525

Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg

530 535 540

Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser

545 550 555 560

Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly

565 570 575

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

580 585 590

Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu

595 600 605

Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys

610 615 620

Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro

625 630 635 640

Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln

645 650 655

Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser

660 665 670

Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg

675 680 685

Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile

690 695 700

Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr

705 710 715 720

Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser

725 730 735

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro

740 745 750

Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln
755 760 765
Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr

770 775 780
Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile
785 790 795 800
Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu
805 810 815
Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr
820 825 830
Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu

835 840 845
Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe
850 855 860
Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe
865 870 875 880
Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu
885 890 895
Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro

900 905 910
Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe
915 920 925
Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala
930 935 940
Ser His His His His His His His His His His
945 950 955

<210> 55
<211> 1146
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 55

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

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

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

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

Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly
245 250 255

Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn His
260 265 270
Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Glu Asp
275 280 285
Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu Gly
290 295 300
Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys Glu
305 310 315 320

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

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

Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Arg Ile Ser
450 455 460
Glu Thr Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala Asn
465 470 475 480
Glu Val Thr Leu Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Lys Val

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

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

565 570 575

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

580 585 590

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

595 600 605

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys

610 615 620

Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu

625 630 635 640

Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp

645 650 655

Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr

660 665 670

Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys

675 680 685

Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu

690 695 700

Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys

705 710 715 720

Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe

725 730 735

Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val
740 745 750

Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala
755 760 765

Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu
770 775 780

Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu
785 790 795 800

Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr
805 810 815

Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp
820 825 830

Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val
835 840 845

Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr
850 855 860

Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu
865 870 875 880

Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys
885 890 895

Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser
900 905 910

Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly
915 920 925

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val
930 935 940

Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn
945 950 955 960

Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu
965 970 975

Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr

980 985 990

Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr

995 1000 1005

Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr

1010 1015 1020

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

1025 1030 1035

Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val

1040 1045 1050

Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg

1055 1060 1065

Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu

1070 1075 1080

Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser

1085 1090 1095

Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys

1100 1105 1110

Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg

1115 1120 1125

Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser His His His His His His His

1130 1135 1140

His His His

1145

<210> 56

<211> 1438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 56

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

115 120 125

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr

130 135 140

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp

165 170 175

Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn

210 215 220

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val

225 230 235 240

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys

245 250 255

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn

260 265 270

Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr

275 280 285

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu

290 295 300

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe

305 310 315 320

Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp

325 330 335

Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly

340 345 350

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys

355 360 365

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln

370 375 380

Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp

385 390 395 400

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys

405 410 415

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp

420 425 430

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu

500 505 510

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
515 520 525
Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
530 535 540
Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln

545 550 555 560
Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
565 570 575
Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
580 585 590
Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
595 600 605
Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys

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

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

740 745 750
Ser Gly Gly Gly Ser Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser

```
        755                 760                 765
Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val
    770                 775                 780
Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser
785                 790                 795                 800
Arg Ser Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser

                805                 810                 815
Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala
            820                 825                 830
Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln
        835                 840                 845
Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp
    850                 855                 860
Ser Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro

865                 870                 875                 880
Ser Asp Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys
                885                 890                 895
Ala Glu His Leu Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp
            900                 905                 910
Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp
        915                 920                 925
Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp

    930                 935                 940
Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly
945                 950                 955                 960
Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr
                965                 970                 975
Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu
            980                 985                 990
His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp  Ser Thr Asp Ile Leu  Lys Asp Gln

        995                 1000                1005
```

Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn

1010 1015 1020

Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val

1055 1060 1065

Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu

1070 1075 1080

Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val

1085 1090 1095

Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

1100 1105 1110

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser

1145 1150 1155

Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys

1160 1165 1170

Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys

1175 1180 1185

Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr

1190 1195 1200

Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly

1205 1210 1215

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn

1220 1225 1230

Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His

1235 1240 1245

His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

1250 1255 1260

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile

1265 1270 1275

Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala

1280 1285 1290

Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser

1295 1300 1305

Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg

1310 1315 1320

Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu

1325 1330 1335

Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

1340 1345 1350

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met

1355 1360 1365

Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser

1370 1375 1380

Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr

1385 1390 1395

Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile

1400 1405 1410

Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser

1415 1420 1425

His His His His His His His His His His

1430 1435

<210> 57

<211> 1425

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 57

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
20 25 30

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

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val
100 105 110
Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr
115 120 125
Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
130 135 140
Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
165 170 175
Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln
180 185 190
Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu
195 200 205
Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn
210 215 220

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val

225 230 235 240

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys

245 250 255

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn

260 265 270

Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr

275 280 285

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu

290 295 300

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe

305 310 315 320

Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp

325 330 335

Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly

340 345 350

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys

355 360 365

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln

370 375 380

Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp

385 390 395 400

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys

405 410 415

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp

420 425 430

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
485 490 495
Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
500 505 510
Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
515 520 525
Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
530 535 540

Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
545 550 555 560
Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
565 570 575
Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
580 585 590
Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg
595 600 605

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

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

725 730 735

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser
755 760 765
Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met
770 775 780
Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp
785 790 795 800

Arg Ala Lys Tyr Lys Asp Ser Tyr Asn Val Phe Arg Leu Gly Pro Ser
805 810 815
Glu Ser Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala
820 825 830
Gly Leu Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His
835 840 845
Ser Asp Phe Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Ser Ser Gly Gly Pro Asp
850 855 860

Ser Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr
865 870 875 880
Glu Ala Ser Gly Phe Asp Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
885 890 895
Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp
900 905 910
Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro
915 920 925

Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu
930 935 940
Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala
945 950 955 960
Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu
965 970 975

Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu
980 985 990

Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala
995 1000 1005

Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile
1010 1015 1020

Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser
1025 1030 1035

Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu
1040 1045 1050

Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
1055 1060 1065

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile
1070 1075 1080

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr
1085 1090 1095

Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro
1100 1105 1110

Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu
1115 1120 1125

Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr
1130 1135 1140

Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg
1145 1150 1155

Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val
1160 1165 1170

Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg
1175 1180 1185

Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser
1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys

1220 1225 1230

Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu

1235 1240 1245

Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu

1250 1255 1260

Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val

1265 1270 1275

Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu

1280 1285 1290

Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala

1295 1300 1305

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile

1310 1315 1320

Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn

1325 1330 1335

Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln

1340 1345 1350

Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe

1355 1360 1365

Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp

1370 1375 1380

Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe

1385 1390 1395

Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn

1400 1405 1410

Ala Ser His His His His His His His His His His

1415 1420 1425

<210> 58

<211> 1616

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 58

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
165 170 175

Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln
180 185 190

Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu
195 200 205

Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn

210 215 220

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val
225 230 235 240
Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys
245 250 255
Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
260 265 270
Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr
275 280 285

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
290 295 300
Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe
305 310 315 320
Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp
325 330 335
Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
340 345 350

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
355 360 365
Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
370 375 380
Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
385 390 395 400
Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
405 410 415

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
420 425 430
Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
435 440 445
Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
450 455 460

Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
465 470 475 480

Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
485 490 495

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu
500 505 510

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp
515 520 525

Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val
530 535 540

Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln
545 550 555 560

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
565 570 575

Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
580 585 590

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

Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys
610 615 620

Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys
625 630 635 640

Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val
645 650 655

Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe
660 665 670

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys
675 680 685

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys
690 695 700

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys

705 710 715 720

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys

725 730 735

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Phe Pro Leu

755 760 765

Ser Ile Tyr Gly Gln Ser Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys

770 775 780

Pro Glu Ser Tyr Pro Ser Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys

785 790 795 800

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

805 810 815

Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp

820 825 830

Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile

835 840 845

Lys Gly Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile

850 855 860

Asn His Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu

865 870 875 880

Glu Asp Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe

885 890 895

Glu Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu

900 905 910

Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu

915 920 925

Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu

930 935 940

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

945 950 955 960

Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg
965 970 975
Leu Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe
980 985 990

Asn Val Ser Ser Leu Val Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys
995 1000 1005
Asn Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu
1010 1015 1020
Val Asn Gln Leu Glu Lys Phe Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile
1025 1030 1035
Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp
1040 1045 1050

Gly Asn Arg Ile Ser Glu Thr Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu
1055 1060 1065
Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Val Thr Leu Asn Gly Gly Gly Gly
1070 1075 1080
Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val
1085 1090 1095
Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val
1100 1105 1110

Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu
1115 1120 1125
Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile
1130 1135 1140
Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys
1145 1150 1155
Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys
1160 1165 1170

Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu
1175 1180 1185
Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly

1220 1225 1230

Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

1235 1240 1245

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser

1250 1255 1260

Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val

1265 1270 1275

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

1280 1285 1290

Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln

1295 1300 1305

Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

1310 1315 1320

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr

1325 1330 1335

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp

1340 1345 1350

Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys

1355 1360 1365

Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser

1370 1375 1380

Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly

1385 1390 1395

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro

1400 1405 1410

Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser

1415 1420 1425

Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg
1430 1435 1440
Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His
1445 1450 1455
Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
1460 1465 1470

Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu
1475 1480 1485
Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr
1490 1495 1500
Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu
1505 1510 1515
Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu
1520 1525 1530

Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala
1535 1540 1545
Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
1550 1555 1560
Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr
1565 1570 1575
Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala
1580 1585 1590

Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser His His
1595 1600 1605
His His His His His His His His
1610 1615
<210> 59
<211> 968
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 59

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

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

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

145 150 155 160
Gly Gly Ser Lys Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
165 170 175
Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
180 185 190
Ser Ser Phe Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
195 200 205
Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala

210 215 220
Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
225 230 235 240

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
245 250 255
Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Pro Ser Ser Gln Gly Thr
260 265 270
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln

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

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

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

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

485 490 495

Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly

500 505 510

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

515 520 525

Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys

530 535 540

Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys

545 550 555 560

Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser

565 570 575

Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr

580 585 590

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

595 600 605

Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu

610 615 620

Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn

625 630 635 640

Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro

645 650 655

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

660 665 670

Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser

675 680 685

Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys

690 695 700

Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys

705 710 715 720

Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser

725 730 735

Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr

755 760 765

Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu

770 775 780

Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe

785 790 795 800

Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp

805 810 815

Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn

820 825 830

Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser

835 840 845

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

850 855 860

Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met

865 870 875 880

Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln

885 890 895

Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn

900 905 910

Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr

915 920 925

Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg

930 935 940

Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser His His

945 950 955 960

His His His His His His His His

965

<210> 60

<211> 955

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 60

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160

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

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

Ser Ser Phe Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
195 200 205

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

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Pro Ser Ser Gln Gly Thr
260 265 270
Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gln
275 280 285
Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu Pro Gly Thr Val
290 295 300
Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met Cys Arg Gly Pro Val Gly
305 310 315 320

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

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

Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr

450 455 460

Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu
465 470 475 480

Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His
485 490 495

Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys
500 505 510

Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro
515 520 525

Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg
530 535 540

Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser
545 550 555 560

Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly
565 570 575

Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr
580 585 590

Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu
595 600 605

Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys
610 615 620

Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro
625 630 635 640

Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln
645 650 655

Val Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser
660 665 670

Tyr Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg
675 680 685

Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile
690 695 700

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

Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr
770 775 780
Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile
785 790 795 800
Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu
805 810 815
Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr
820 825 830

Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu
835 840 845
Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe
850 855 860
Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe
865 870 875 880
Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu
885 890 895

Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro
900 905 910
Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe
915 920 925
Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala
930 935 940
Ser His His His His His His His His His His
945 950 955

<210> 61

<211> 1146

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 61

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
20 25 30

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

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

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

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

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

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

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

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160

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

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

Ser Ser Phe Gly Met Thr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
195 200 205

Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Ser Asp Thr Leu Tyr Ala
210 215 220

Asp Ser Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn
225 230 235 240

Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
245 250 255

Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Pro Ser Ser Gln Gly Thr
260 265 270

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

Gly Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Phe Pro Leu Ser Ile Tyr Gly Gln Ser
290 295 300

Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro Glu Ser Tyr Pro Ser
305 310 315 320

Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys Ser Val Pro Met Val Pro
325 330 335

Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln Ile Asp His Ile
340 345 350

Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln Trp Leu Ile Leu
355 360 365

Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly Arg Val Phe Ser
370 375 380

Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn His Asn Asn Leu Thr
385 390 395 400

Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Glu Asp Leu Gln Leu Thr
405 410 415

His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu Gly Leu Val Asn Leu
420 425 430

Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys Glu Asp Ala Val Ser

435 440 445

Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu Asp Leu Ser Phe

450 455 460

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

465 470 475 480

Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro Asp Glu Tyr Phe

485 490 495

Lys Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser His Asn Glu Leu

500 505 510

Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe Asn Val Ser Ser Leu Val

515 520 525

Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Asn Ile Pro Thr Val Asn

530 535 540

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

545 550 555 560

Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys

565 570 575

Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Arg Ile Ser Glu Thr Ser Leu

580 585 590

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

595 600 605

Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys

610 615 620

Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu

625 630 635 640

Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp

645 650 655

Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr

660 665 670

Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys

675 680 685

Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu
690 695 700
Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys
705 710 715 720
Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe
725 730 735
Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val
740 745 750

Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala
755 760 765
Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu
770 775 780
Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu
785 790 795 800
Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr
805 810 815

Glu Asn Tyr Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp
820 825 830
Pro Pro Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val
835 840 845
Glu Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr
850 855 860
Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu
865 870 875 880

Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys
885 890 895
Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser
900 905 910
Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly
915 920 925
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val

930 935 940

Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser Gln Asn
945 950 955 960
Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu
965 970 975
Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr
980 985 990
Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr
995 1000 1005

Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr
1010 1015 1020
Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala
1025 1030 1035
Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val
1040 1045 1050
Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg
1055 1060 1065

Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu
1070 1075 1080
Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser
1085 1090 1095
Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys
1100 1105 1110
Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg
1115 1120 1125

Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser His His His His His His His
1130 1135 1140
His His His
1145
<210> 62
<211> 1438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 62

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30

Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr
35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser
50 55 60

Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu
65 70 75 80

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu
85 90 95

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser
100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu
115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu
130 135 140

Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly
145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala
165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu
195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

210 215 220

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

275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser
290 295 300
Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu
305 310 315 320
Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly
325 330 335
Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro

340 345 350

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

405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
420 425 430
Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr
435 440 445
Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu

465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr

485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys

500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr

515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser

530 535 540

Gly Gly Gly Ser Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala

545 550 555 560

Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys

565 570 575

Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg

580 585 590

Ser Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu

595 600 605

Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly

610 615 620

Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser

625 630 635 640

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

645 650 655

Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser

660 665 670

Asp Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala

675 680 685

Glu His Leu Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ala His

690 695 700

Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe
705 710 715 720
Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro

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

785 790 795 800
Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu
805 810 815
Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu
820 825 830
Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro
835 840 845
Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala

850 855 860
Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu
865 870 875 880
Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys
885 890 895
Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe
900 905 910
Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu

915 920 925
Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr
930 935 940
Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp

945 950 955 960

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

965 970 975

Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala

980 985 990

Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala

995 1000 1005

Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala

1010 1015 1020

Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg

1025 1030 1035

His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr

1040 1045 1050

Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

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

1085 1090 1095

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr

1100 1105 1110

Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

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

1190 1195 1200

Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser

1205 1210 1215

Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu

1220 1225 1230

Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val

1235 1240 1245

Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp

1250 1255 1260

Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala

1265 1270 1275

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

1280 1285 1290

Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln

1295 1300 1305

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

1310 1315 1320

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

1325 1330 1335

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys

1340 1345 1350

Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

1355 1360 1365

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn

1370 1375 1380

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

1385 1390 1395

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

1400 1405 1410

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

1415 1420 1425

His His His His His His His His His His

1430 1435

<210> 63

<211> 1425

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 63

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val
20 25 30

Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr
35 40 45

Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser
50 55 60

Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu
65 70 75 80

Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu
85 90 95

Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser
100 105 110

Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu
115 120 125

Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu
130 135 140

Thr Thr Ile Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly
145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala
165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
180 185 190
Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu
195 200 205

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

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

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

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys
405 410 415
Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala

420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr

435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu

465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr

485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys

500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr

515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser

530 535 540

Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala

545 550 555 560

Glu Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met Cys

565 570 575

Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp Arg

580 585 590

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

595 600 605

Ser Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly

610 615 620

Leu Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His Ser

625 630 635 640

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

645 650 655

Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr Glu

660 665 670

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

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

Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu
785 790 795 800
Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His
805 810 815
Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
820 825 830
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg
835 840 845

Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala
850 855 860
Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser
865 870 875 880
Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu
885 890 895
Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro
900 905 910

Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys

915 920 925

Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp

930 935 940

Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser

945 950 955 960

Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His

965 970 975

Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser

980 985 990

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

995 1000 1005

Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala

1010 1015 1020

Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala

1025 1030 1035

Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp

1040 1045 1050

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

1055 1060 1065

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

1070 1075 1080

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

1085 1090 1095

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

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu Gln Glu Lys Thr Pro Val Ser

1145 1150 1155

```
Asp Arg  Val Thr Lys Cys Cys  Thr Glu Ser Leu Val  Asn Arg Arg
    1160                1165                1170
Pro Cys  Phe Ser Ala Leu Glu  Val Asp Glu Thr Tyr  Val Pro Lys
    1175                1180                1185
Glu Phe  Asn Ala Glu Thr Phe  Thr Phe His Ala Asp  Ile Cys Thr
    1190                1195                1200
Leu Ser  Glu Lys Glu Arg Gln  Ile Lys Lys Gln Thr  Ala Leu Val
    1205                1210                1215

Glu Leu  Val Lys His Lys Pro  Lys Ala Thr Lys Glu  Gln Leu Lys
    1220                1225                1230
Ala Val  Met Asp Asp Phe Ala  Ala Phe Val Glu Lys  Cys Cys Lys
    1235                1240                1245
Ala Asp  Asp Lys Glu Thr Cys  Phe Ala Glu Glu Gly  Lys Lys Leu
    1250                1255                1260
Val Ala  Ala Ser Gln Ala Ala  Leu Gly Leu Gly Gly  Gly Gly Ser
    1265                1270                1275

Gly Gly  Gly Ser Ala Pro Thr  Ser Ser Ser Thr Lys  Lys Thr Gln
    1280                1285                1290
Leu Gln  Leu Glu His Leu Leu  Leu Asp Leu Gln Met  Ile Leu Asn
    1295                1300                1305
Gly Ile  Asn Asn Tyr Lys Asn  Pro Lys Leu Thr Arg  Met Leu Thr
    1310                1315                1320
Phe Lys  Phe Tyr Met Pro Lys  Lys Ala Thr Glu Leu  Lys His Leu
    1325                1330                1335

Gln Cys  Leu Glu Glu Glu Leu  Lys Pro Leu Glu Glu  Val Leu Asn
    1340                1345                1350
Leu Ala  Gln Ser Lys Asn Phe  His Leu Arg Pro Arg  Asp Leu Ile
    1355                1360                1365
Ser Asn  Ile Asn Val Ile Val  Leu Glu Leu Lys Gly  Ser Glu Thr
    1370                1375                1380
Thr Phe  Met Cys Glu Tyr Ala  Asp Glu Thr Ala Thr  Ile Val Glu
```

1385 1390 1395

Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr
1400 1405 1410
Leu Thr His His His His His His His His His His
1415 1420 1425

<210> 64
<211> 1616
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide
<400> 64

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15

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

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

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

145 150 155 160

Ser Ser Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala

165 170 175

Glu Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys

180 185 190

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu

195 200 205

Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

210 215 220

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu

225 230 235 240

Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

245 250 255

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr Phe

260 265 270

Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp Arg Val

275 280 285

Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser

290 295 300

Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu

305 310 315 320

Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys

370 375 380

Thr Ser Glu Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser

385 390 395 400

Thr Val Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys
405 410 415

Leu Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
420 425 430

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr
435 440 445

Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys
450 455 460

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu
465 470 475 480

Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
485 490 495

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr Lys
500 505 510

Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala Val Thr
515 520 525

Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser Gly Gly Gly Gly Ser
530 535 540

Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Phe Pro Leu Ser
545 550 555 560

Ile Tyr Gly Gln Ser Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys Pro
565 570 575

Glu Ser Tyr Pro Ser Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys Ser
580 585 590

Val Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn
595 600 605

Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu
610 615 620

Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys
625 630 635 640

Gly Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn

645 650 655

His Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Glu
660 665 670

Asp Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu
675 680 685

Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys
690 695 700

Glu Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr
705 710 715 720

Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu Pro
725 730 735

Val Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile
740 745 750

Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg Leu
755 760 765

Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe Asn
770 775 780

Val Ser Ser Leu Val Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys Asn
785 790 795 800

Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu Val Asn
805 810 815

Gln Leu Glu Lys Phe Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile Leu Gly Pro
820 825 830

Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp Gly Asn Arg Ile
835 840 845

Ser Glu Thr Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu Cys Leu Arg Val Ala
850 855 860

Asn Glu Val Thr Leu Asn Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp
865 870 875 880

Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu
885 890 895

Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln
900 905 910

Cys Pro Phe Glu Asp His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe
915 920 925
Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser
930 935 940
Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg
945 950 955 960
Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu
965 970 975

Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro
980 985 990
Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp
995 1000 1005
Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg
1010 1015 1020
Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys
1025 1030 1035

Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys
1040 1045 1050
Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
1055 1060 1065
Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln
1070 1075 1080
Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu
1085 1090 1095

Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu
1100 1105 1110
Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp
1115 1120 1125
Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile

1130 1135 1140

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

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe

1175 1180 1185

Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp

1190 1195 1200

Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro

1205 1210 1215

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

1220 1225 1230

Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys

1235 1240 1245

Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro

1250 1255 1260

Gln Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly

1265 1270 1275

Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys

1280 1285 1290

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

1295 1300 1305

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys

1310 1315 1320

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

1325 1330 1335

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

1340 1345 1350

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

1355 1360 1365

Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala
1370 1375 1380
Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys
1385 1390 1395

Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys
1400 1405 1410
His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp
1415 1420 1425
Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
1430 1435 1440
Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser
1445 1450 1455

Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1460 1465 1470
Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
1475 1480 1485
His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn
1490 1495 1500
Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr
1505 1510 1515

Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu
1520 1525 1530
Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser
1535 1540 1545
Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
1550 1555 1560
Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
1565 1570 1575

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg
1580 1585 1590
Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His

1595 1600 1605

His His His His His His His His

1610 1615

<210> 65

<211> 1438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 65

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

115 120 125

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr

130 135 140

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu

165 170 175

Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val Cys Arg
180 185 190
Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser Arg Ser

195 200 205
Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser Glu Ser
210 215 220
Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Pro
225 230 235 240
Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln Ser Asp
245 250 255
Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp Ser Pro

260 265 270
Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro Ser Asp
275 280 285
Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys Ala Glu
290 295 300
His Leu Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp Ala His Lys
305 310 315 320
Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys

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

385 390 395 400
Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu
405 410 415
Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val

420 425 430

Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu

435 440 445

Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr

450 455 460

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

465 470 475 480

Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro

485 490 495

Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln

500 505 510

Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys

515 520 525

Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe

530 535 540

Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu

545 550 555 560

Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu

565 570 575

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

580 585 590

Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu

595 600 605

Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp

610 615 620

Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys
675 680 685
Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile
690 695 700
Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln

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

770 775 780
Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg
785 790 795 800
Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys
805 810 815
Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu
820 825 830
Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu

835 840 845
Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met
850 855 860
Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys
865 870 875 880
Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln
885 890 895
Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp

900 905 910
Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp

915 920 925

Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp

930 935 940

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

945 950 955 960

Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr

965 970 975

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

980 985 990

His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln

995 1000 1005

Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn

1010 1015 1020

Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val

1055 1060 1065

Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu

1070 1075 1080

Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val

1085 1090 1095

Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

1100 1105 1110

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser

1145 1150 1155

Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys
1160 1165 1170
Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys
1175 1180 1185
Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr
1190 1195 1200
Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly

1205 1210 1215
Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn
1220 1225 1230
Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His
1235 1240 1245
His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys
1250 1255 1260
Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile

1265 1270 1275
Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala
1280 1285 1290
Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser
1295 1300 1305
Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg
1310 1315 1320
Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu

1325 1330 1335
Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys
1340 1345 1350
Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met
1355 1360 1365
Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser
1370 1375 1380
Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr

1385 1390 1395

Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile

1400 1405 1410

Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser

1415 1420 1425

His His His His His His His His His His

1430 1435

<210> 66

<211> 1425

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide

<400> 66

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

115 120 125

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr

130 135 140

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser Ala Glu
165 170 175
Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met Cys Arg
180 185 190

Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp Arg Ala
195 200 205
Lys Tyr Lys Asp Ser Tyr Asn Val Phe Arg Leu Gly Pro Ser Glu Ser
210 215 220
Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala Gly Leu
225 230 235 240
Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His Ser Asp
245 250 255

Phe Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Ser Ser Gly Gly Pro Asp Ser Pro
260 265 270
Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr Glu Ala
275 280 285
Ser Gly Phe Asp Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Asp
290 295 300
Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu
305 310 315 320

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

Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu

385 390 395 400

Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro

405 410 415

Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp

420 425 430

Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg

435 440 445

His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr

450 455 460

Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys

465 470 475 480

Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser

485 490 495

Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg

500 505 510

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

515 520 525

Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val

530 535 540

His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg

545 550 555 560

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

565 570 575

Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys

580 585 590

Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu

595 600 605

Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu

610 615 620

Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg

625 630 635 640

His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr
645 650 655

Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys
660 665 670

Tyr Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln
675 680 685

Asn Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr
690 695 700

Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln
705 710 715 720

Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val
725 730 735

Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala
740 745 750

Glu Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu Gln Glu
755 760 765

Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu
770 775 780

Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr
785 790 795 800

Val Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile
805 810 815

Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu
820 825 830

Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys
835 840 845

Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala
850 855 860

Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala
865 870 875 880

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

885 890 895

Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp
900 905 910
Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro
915 920 925
Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu
930 935 940
Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala
945 950 955 960

Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu
965 970 975
Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu
980 985 990
Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala
995 1000 1005
Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile
1010 1015 1020

Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser
1025 1030 1035
Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu
1040 1045 1050
Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
1055 1060 1065
Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile
1070 1075 1080

Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr
1085 1090 1095
Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro
1100 1105 1110
Lys Asn Leu Gln Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu
1115 1120 1125

Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr
1130 1135 1140

Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg
1145 1150 1155
Glu Lys Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val
1160 1165 1170
Ile Cys Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg
1175 1180 1185
Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser
1190 1195 1200

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser
1205 1210 1215
Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys
1220 1225 1230
Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu
1235 1240 1245
Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu
1250 1255 1260

Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val
1265 1270 1275
Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu
1280 1285 1290
Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala
1295 1300 1305
Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile
1310 1315 1320

Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn
1325 1330 1335
Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln
1340 1345 1350
Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe

1355 1360 1365

Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp

1370 1375 1380

Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe

1385 1390 1395

Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn

1400 1405 1410

Ala Ser His His His His His His His His His His

1415 1420 1425

<210> 67

<211> 1616

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 67

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

115 120 125

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

Ser Tyr Pro Ser Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys Ser Val
195 200 205
Pro Met Val Pro Pro Gly Ile Lys Tyr Leu Tyr Leu Arg Asn Asn Gln
210 215 220
Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp Leu Gln
225 230 235 240
Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile Lys Gly
245 250 255

Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile Asn His
260 265 270
Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu Glu Asp
275 280 285
Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe Glu Gly
290 295 300
Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu Lys Glu
305 310 315 320

Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu Tyr Leu
325 330 335
Asp Leu Ser Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu Pro Val
340 345 350
Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn Ile Pro
355 360 365

Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg Leu Ser
370 375 380

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

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

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

Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg
580 585 590
Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg
595 600 605
Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn

610 615 620

Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His
625 630 635 640

Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys
645 650 655

Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu
660 665 670

Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala
675 680 685

Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala
690 695 700

Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala
705 710 715 720

Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His
725 730 735

Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala
740 745 750

Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys
755 760 765

Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile
770 775 780

Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala
785 790 795 800

Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala
805 810 815

Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His
820 825 830

Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu
835 840 845

Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr
850 855 860

Ala Lys Val Phe Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn
865 870 875 880
Leu Ile Lys Gln Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys
885 890 895

Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val
900 905 910
Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly
915 920 925
Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu
930 935 940
Asp Tyr Leu Ser Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu Gln Glu Lys
945 950 955 960

Thr Pro Val Ser Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val
965 970 975
Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val
980 985 990
Pro Lys Glu Phe Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys
995 1000 1005
Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu
1010 1015 1020

Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu
1025 1030 1035
Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys
1040 1045 1050
Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys
1055 1060 1065
Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly
1070 1075 1080

Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val
1085 1090 1095
Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val

1100 1105 1110

Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu

1115 1120 1125

Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile

1130 1135 1140

Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys

1145 1150 1155

Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys

1160 1165 1170

Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu

1175 1180 1185

Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly

1220 1225 1230

Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

1235 1240 1245

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser

1250 1255 1260

Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val

1265 1270 1275

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

1280 1285 1290

Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln

1295 1300 1305

Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu

1310 1315 1320

Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr

1325 1330 1335

Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp
1340 1345 1350
Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys
1355 1360 1365
Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser
1370 1375 1380

Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly
1385 1390 1395
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro
1400 1405 1410
Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser
1415 1420 1425
Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg
1430 1435 1440

Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His
1445 1450 1455
Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
1460 1465 1470
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu
1475 1480 1485
Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr
1490 1495 1500

Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu
1505 1510 1515
Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu
1520 1525 1530
Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala
1535 1540 1545
Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
1550 1555 1560

Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr

1565 1570 1575

Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala

1580 1585 1590

Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser His His

1595 1600 1605

His His His His His His His His

1610 1615

<210> 68

<211> 1438

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 68

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

115 120 125

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr

130 135 140

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
145 150 155 160
Gly Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp
165 170 175
Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln

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

245 250 255
Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
260 265 270
Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr
275 280 285
Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
290 295 300
Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe

305 310 315 320
Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp
325 330 335
Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
340 345 350
Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
355 360 365
Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln

370 375 380
Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp

385 390 395 400

Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys

405 410 415

Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp

420 425 430

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser Val Val Leu Leu Leu Arg Leu

500 505 510

Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp

515 520 525

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

530 535 540

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

545 550 555 560

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys

565 570 575

Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn

580 585 590

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

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

690 695 700
Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys
705 710 715 720
Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys
725 730 735
Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly
740 745 750
Ser Gly Gly Gly Ser Gln Glu Glu Asp Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser

755 760 765
Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Pro Leu Gly Ser His Val Thr Phe Val
770 775 780
Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Ser
785 790 795 800
Arg Ser Thr Tyr Asn Asp Thr Glu Asp Val Ser Gln Ala Ser Pro Ser
805 810 815
Glu Ser Glu Ala Arg Phe Arg Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala

820 825 830
Gly Pro Tyr Arg Cys Ile Tyr Tyr Lys Pro Pro Lys Trp Ser Glu Gln
835 840 845
Ser Asp Tyr Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Thr Ser Gly Gly Pro Asp
850 855 860
Ser Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Pro Thr Gln Arg Pro
865 870 875 880
Ser Asp Asn Ser His Asn Glu His Ala Pro Ala Ser Gln Gly Leu Lys

885 890 895

Ala Glu His Leu Tyr Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ile Trp

900 905 910

Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp

915 920 925

Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp

930 935 940

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

945 950 955 960

Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr

965 970 975

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

980 985 990

His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln

995 1000 1005

Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn

1010 1015 1020

Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile Ser Thr

1025 1030 1035

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

1040 1045 1050

Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val

1055 1060 1065

Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu

1070 1075 1080

Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val

1085 1090 1095

Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr Thr Ser

1100 1105 1110

Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn

1115 1120 1125

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

1130 1135 1140

Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser

1145 1150 1155

Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys

1160 1165 1170

Lys Asp Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys

1175 1180 1185

Arg Lys Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr

1190 1195 1200

Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly

1205 1210 1215

Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn

1220 1225 1230

Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His

1235 1240 1245

His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys

1250 1255 1260

Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile

1265 1270 1275

Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala

1280 1285 1290

Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser

1295 1300 1305

Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg

1310 1315 1320

Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu

1325 1330 1335

Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys

1340 1345 1350

Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met

1355 1360 1365

Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser

1370 1375 1380

Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr

1385 1390 1395

Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile

1400 1405 1410

Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser

1415 1420 1425

His His His His His His His His His His

1430 1435

<210> 69

<211> 1425

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<400> 69

Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro

1 5 10 15

Gly Ala Arg Cys Ala Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

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

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

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys
245 250 255
Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn
260 265 270
Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr
275 280 285
Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu
290 295 300

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe
305 310 315 320
Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp
325 330 335
Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
340 345 350

Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
355 360 365

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
370 375 380
Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
385 390 395 400
Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
405 410 415
Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
420 425 430

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
435 440 445
Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
450 455 460
Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
465 470 475 480
Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
485 490 495

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

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
565 570 575
Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn
580 585 590
Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val

645 650 655

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

660 665 670

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys

675 680 685

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys

690 695 700

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys

705 710 715 720

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys

725 730 735

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Ser Gln Glu Gly Ala Leu Pro Arg Pro Ser Ile Ser

755 760 765

Ala Glu Pro Gly Thr Val Ile Ser Pro Gly Ser His Val Thr Phe Met

770 775 780

Cys Arg Gly Pro Val Gly Val Gln Thr Phe Arg Leu Glu Arg Glu Asp

785 790 795 800

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

805 810 815

Glu Ser Glu Ala Arg Phe His Ile Asp Ser Val Ser Glu Gly Asn Ala

820 825 830

Gly Leu Tyr Arg Cys Leu Tyr Tyr Lys Pro Pro Gly Trp Ser Glu His

835 840 845

Ser Asp Phe Leu Glu Leu Leu Val Lys Glu Ser Ser Gly Gly Pro Asp
850 855 860
Ser Pro Asp Thr Glu Pro Gly Ser Ser Ala Gly Thr Val Pro Gly Thr
865 870 875 880

Glu Ala Ser Gly Phe Asp Ala Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
885 890 895
Ser Ile Trp Glu Leu Lys Lys Asp Val Tyr Val Val Glu Leu Asp Trp
900 905 910
Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val Leu Thr Cys Asp Thr Pro
915 920 925
Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu
930 935 940

Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala
945 950 955 960
Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu
965 970 975
Leu Leu Leu His Lys Lys Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu
980 985 990
Lys Asp Gln Lys Glu Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala
995 1000 1005

Lys Asn Tyr Ser Gly Arg Phe Thr Cys Trp Trp Leu Thr Thr Ile
1010 1015 1020
Ser Thr Asp Leu Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser
1025 1030 1035
Asp Pro Gln Gly Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu
1040 1045 1050
Arg Val Arg Gly Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys
1055 1060 1065

Gln Glu Asp Ser Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile
1070 1075 1080
Glu Val Met Val Asp Ala Val His Lys Leu Lys Tyr Glu Asn Tyr

1085 1090 1095

Thr Ser Ser Phe Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro

1100 1105 1110

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

1115 1120 1125

Val Ser Trp Glu Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr

1130 1135 1140

Phe Ser Leu Thr Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg

1145 1150 1155

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

1160 1165 1170

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

1175 1180 1185

Tyr Tyr Ser Ser Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Arg Asn Leu Pro Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys

1220 1225 1230

Leu His His Ser Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu

1235 1240 1245

Gln Lys Ala Arg Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu

1250 1255 1260

Glu Ile Asp His Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val

1265 1270 1275

Glu Ala Cys Leu Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu

1280 1285 1290

Asn Ser Arg Glu Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala

1295 1300 1305

Ser Arg Lys Thr Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile

1310 1315 1320

Tyr Glu Asp Leu Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn
1325 1330 1335
Ala Lys Leu Leu Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln
1340 1345 1350
Asn Met Leu Ala Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe
1355 1360 1365

Asn Ser Glu Thr Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp
1370 1375 1380
Phe Tyr Lys Thr Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe
1385 1390 1395
Arg Ile Arg Ala Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn
1400 1405 1410
Ala Ser His His His His His His His His His His
1415 1420 1425

<210> 70

<211

> 1616

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<400> 70

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

Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys
50 55 60
Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu
65 70 75 80
Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser

85 90 95

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val

100 105 110

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr

115 120 125

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr

130 135 140

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu Val Ala His Arg Phe Lys Asp

165 170 175

Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln

180 185 190

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

195 200 205

Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn

210 215 220

Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val

225 230 235 240

Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys

245 250 255

Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe Leu Gln His Lys Asp Asp Asn

260 265 270

Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro Glu Val Asp Val Met Cys Thr

275 280 285

Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu

290 295 300

Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe

305 310 315 320

Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp

325 330 335

Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly
340 345 350
Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys
355 360 365

Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln
370 375 380
Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu Val Ser Lys Leu Val Thr Asp
385 390 395 400
Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys His Gly Asp Leu Leu Glu Cys
405 410 415
Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp
420 425 430

Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu
435 440 445
Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp
450 455 460
Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys
465 470 475 480
Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu
485 490 495

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

Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys
565 570 575
Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val Glu Val Ser Arg Asn

580 585 590

Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His Pro Glu Ala Lys Arg

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640

Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val

645 650 655

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

660 665 670

His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys

675 680 685

Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys His Lys Pro Lys Ala Thr Lys

690 695 700

Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys

705 710 715 720

Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys

725 730 735

Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala Leu Gly Leu Gly Gly Gly Gly

740 745 750

Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gln Tyr Tyr Asp Tyr Asp Phe Pro Leu

755 760 765

Ser Ile Tyr Gly Gln Ser Ser Pro Asn Cys Ala Pro Glu Cys Asn Cys

770 775 780

Pro Glu Ser Tyr Pro Ser Ala Met Tyr Cys Asp Glu Leu Lys Leu Lys

785 790 795 800

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

805 810 815

Asn Gln Ile Asp His Ile Asp Glu Lys Ala Phe Glu Asn Val Thr Asp

820 825 830

Leu Gln Trp Leu Ile Leu Asp His Asn Leu Leu Glu Asn Ser Lys Ile
835 840 845

Lys Gly Arg Val Phe Ser Lys Leu Lys Gln Leu Lys Lys Leu His Ile
850 855 860

Asn His Asn Asn Leu Thr Glu Ser Val Gly Pro Leu Pro Lys Ser Leu
865 870 875 880

Glu Asp Leu Gln Leu Thr His Asn Lys Ile Thr Lys Leu Gly Ser Phe
885 890 895

Glu Gly Leu Val Asn Leu Thr Phe Ile His Leu Gln His Asn Arg Leu
900 905 910

Lys Glu Asp Ala Val Ser Ala Ala Phe Lys Gly Leu Lys Ser Leu Glu
915 920 925

Tyr Leu Asp Leu Ser Phe Asn Gln Ile Ala Arg Leu Pro Ser Gly Leu
930 935 940

Pro Val Ser Leu Leu Thr Leu Tyr Leu Asp Asn Asn Lys Ile Ser Asn
945 950 955 960

Ile Pro Asp Glu Tyr Phe Lys Arg Phe Asn Ala Leu Gln Tyr Leu Arg
965 970 975

Leu Ser His Asn Glu Leu Ala Asp Ser Gly Ile Pro Gly Asn Ser Phe
980 985 990

Asn Val Ser Ser Leu Val Glu Leu Asp Leu Ser Tyr Asn Lys Leu Lys
995 1000 1005

Asn Ile Pro Thr Val Asn Glu Asn Leu Glu Asn Tyr Tyr Leu Glu
1010 1015 1020

Val Asn Gln Leu Glu Lys Phe Asp Ile Lys Ser Phe Cys Lys Ile
1025 1030 1035

Leu Gly Pro Leu Ser Tyr Ser Lys Ile Lys His Leu Arg Leu Asp
1040 1045 1050

Gly Asn Arg Ile Ser Glu Thr Ser Leu Pro Pro Asp Met Tyr Glu
1055 1060 1065

Cys Leu Arg Val Ala Asn Glu Val Thr Leu Asn Gly Gly Gly Gly

1070 1075 1080

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

1085 1090 1095

Val Glu Leu Asp Trp Tyr Pro Asp Ala Pro Gly Glu Met Val Val

1100 1105 1110

Leu Thr Cys Asp Thr Pro Glu Glu Asp Gly Ile Thr Trp Thr Leu

1115 1120 1125

Asp Gln Ser Ser Glu Val Leu Gly Ser Gly Lys Thr Leu Thr Ile

1130 1135 1140

Gln Val Lys Glu Phe Gly Asp Ala Gly Gln Tyr Thr Cys His Lys

1145 1150 1155

Gly Gly Glu Val Leu Ser His Ser Leu Leu Leu Leu His Lys Lys

1160 1165 1170

Glu Asp Gly Ile Trp Ser Thr Asp Ile Leu Lys Asp Gln Lys Glu

1175 1180 1185

Pro Lys Asn Lys Thr Phe Leu Arg Cys Glu Ala Lys Asn Tyr Ser

1190 1195 1200

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

1205 1210 1215

Thr Phe Ser Val Lys Ser Ser Arg Gly Ser Ser Asp Pro Gln Gly

1220 1225 1230

Val Thr Cys Gly Ala Ala Thr Leu Ser Ala Glu Arg Val Arg Gly

1235 1240 1245

Asp Asn Lys Glu Tyr Glu Tyr Ser Val Glu Cys Gln Glu Asp Ser

1250 1255 1260

Ala Cys Pro Ala Ala Glu Glu Ser Leu Pro Ile Glu Val Met Val

1265 1270 1275

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

1280 1285 1290

Phe Ile Arg Asp Ile Ile Lys Pro Asp Pro Pro Lys Asn Leu Gln

1295 1300 1305

Leu Lys Pro Leu Lys Asn Ser Arg Gln Val Glu Val Ser Trp Glu
1310 1315 1320
Tyr Pro Asp Thr Trp Ser Thr Pro His Ser Tyr Phe Ser Leu Thr
1325 1330 1335
Phe Cys Val Gln Val Gln Gly Lys Ser Lys Arg Glu Lys Lys Asp
1340 1345 1350
Arg Val Phe Thr Asp Lys Thr Ser Ala Thr Val Ile Cys Arg Lys
1355 1360 1365

Asn Ala Ser Ile Ser Val Arg Ala Gln Asp Arg Tyr Tyr Ser Ser
1370 1375 1380
Ser Trp Ser Glu Trp Ala Ser Val Pro Cys Ser Gly Gly Ser Gly
1385 1390 1395
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Arg Asn Leu Pro
1400 1405 1410
Val Ala Thr Pro Asp Pro Gly Met Phe Pro Cys Leu His His Ser
1415 1420 1425

Gln Asn Leu Leu Arg Ala Val Ser Asn Met Leu Gln Lys Ala Arg
1430 1435 1440
Gln Thr Leu Glu Phe Tyr Pro Cys Thr Ser Glu Glu Ile Asp His
1445 1450 1455
Glu Asp Ile Thr Lys Asp Lys Thr Ser Thr Val Glu Ala Cys Leu
1460 1465 1470
Pro Leu Glu Leu Thr Lys Asn Glu Ser Cys Leu Asn Ser Arg Glu
1475 1480 1485

Thr Ser Phe Ile Thr Asn Gly Ser Cys Leu Ala Ser Arg Lys Thr
1490 1495 1500
Ser Phe Met Met Ala Leu Cys Leu Ser Ser Ile Tyr Glu Asp Leu
1505 1510 1515
Lys Met Tyr Gln Val Glu Phe Lys Thr Met Asn Ala Lys Leu Leu
1520 1525 1530
Met Asp Pro Lys Arg Gln Ile Phe Leu Asp Gln Asn Met Leu Ala

1535 1540 1545

Val Ile Asp Glu Leu Met Gln Ala Leu Asn Phe Asn Ser Glu Thr
1550 1555 1560
Val Pro Gln Lys Ser Ser Leu Glu Glu Pro Asp Phe Tyr Lys Thr
1565 1570 1575
Lys Ile Lys Leu Cys Ile Leu Leu His Ala Phe Arg Ile Arg Ala
1580 1585 1590
Val Thr Ile Asp Arg Val Met Ser Tyr Leu Asn Ala Ser His His
1595 1600 1605

His His His His His His His His
1610 1615

<210> 71
<211> 21
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide
<400> 71
Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp Leu Pro
1 5 10 15
Gly Ala Arg Cys Ala
20
<210> 72
<211> 10
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic 10xHis tag
<400> 72
His His His His His His His His His His
1 5 10
<210> 73

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Gly Gly Gly Gly Ser"
repeating units

<220><223> See specification for detailed description of substitutions
and preferred embodiments

<400> 73

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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser

50

<210> 74

<211> 50

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide

<220><221> SITE

<222> (1)..(50)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Ser Gly Gly Gly Gly"
repeating units

<220><223> See specification for detailed description of substitutions
and preferred embodiments

<400> 74

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gly Gly

50

<210> 75

<211> 54

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide

<220><221> SITE

<222> (5)..(54)

<223> This sequence may encompass 1-10 "Ser Gly Gly Gly Gly" repeating units

<220><223> See specification for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 75

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 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

20 25 30

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

35 40 45

Gly Ser Gly Gly Gly Gly

50

<210> 76

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> See specification for detailed description of substitutions
and preferred embodiments

<400> 76

Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5

<210> 77

<211> 21

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> See specification for detailed description of substitutions
and preferred embodiments

<400> 77

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

Gly Gly Gly Gly Ser
20

<210> 78

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic
peptide

<220><223> See specification for detailed description of substitutions
and preferred embodiments

<400> 78

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
1 5 10 15

<210> 79

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> See specification for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 79

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 80

<211> 4

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide

<220><223> See specification for detailed description of substitutions and preferred embodiments

<400> 80

Gly Gly Gly Ser

1