



(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2021-0021467
(43) 공개일자 2021년02월26일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)
C07K 14/55 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)
A61P 35/00 (2006.01) C07K 16/24 (2006.01)
(52) CPC특허분류
C07K 14/55 (2013.01)
A61K 38/00 (2013.01)
(21) 출원번호 10-2020-7035894
(22) 출원일자(국제) 2019년05월14일
심사청구일자 없음
(85) 번역문제출일자 2020년12월14일
(86) 국제출원번호 PCT/US2019/032321
(87) 국제공개번호 WO 2019/222295
국제공개일자 2019년11월21일
(30) 우선권주장
62/671,225 2018년05월14일 미국(US)
(뒷면에 계속)

(71) 출원인
웨어울프 세라퓨틱스, 인크.
미국 02138 매사추세츠주 캠프리지 매사추세츠 애
비뉴 1030
(72) 발명자
원스턴, 윌리엄
미국 02138 매사추세츠주 캠프리지 매사추세츠 애
비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내
히클린, 다니엘
미국 02138 매사추세츠주 캠프리지 매사추세츠 애
비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내
(뒷면에 계속)
(74) 대리인
양영준, 이상남

전체 청구항 수 : 총 39 항

(54) 발명의 명칭 **활성화가능한 인터루킨-2 폴리펩타이드 및 이의 사용 방법**

(57) 요약

본 개시내용은 IL-2의 조건부 활성인 변이체인 융합 단백질을 특징으로 한다. 일 양태에서, 본 발명의 전장 폴리펩타이드는 기능적 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 경우에도 감소된 또는 최소의 사이토카인-수용체 활성화 활성을 갖는다. 예를 들어, 차단 모이어티, 예를 들어 입체 차단 폴리펩타이드를, 활성 사이토카인에 대한 서열에 연결하는 링커의 절단에 의해 활성화시에, 사이토카인은 그 수용체에 결합하고 신호전달에 영향을 미칠 수 있다.

(52) CPC특허분류

A61P 35/00 (2018.01)
C07K 16/244 (2013.01)
C07K 2319/21 (2013.01)
C07K 2319/31 (2013.01)
C07K 2319/50 (2013.01)

(30) 우선권주장

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

(72) 발명자

바스카르, 비나이

미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내

에브닌, 루크

미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내

보이얼러, 패트릭

미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내

살메론 가르시아, 호세 안드레스

미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내

브로드킨, 헤더

미국 02138 매사추세츠주 캠브리지 매사추세츠 애
 비뉴 1030 웨어울프 세라퓨틱스, 인크. 내

린, 슈오옌 잭

미국 94066 캘리포니아주 샌 브루노 에버그린 드라
 이브 2350

웨슈, 홀저

미국 94124 캘리포니아주 샌 프란시스코 제임스타
 운 애비뉴 1080

세이델-듀간, 신시아

미국 02478-1228 매사추세츠주 벨몬트 홀트 스트리
 트 10

명세서

청구범위

청구항 1

하기 구조식:

[A]-[L1]-[B]-[L2]-[D] 또는 [A]-[L1]-[D]-[L2]-[B] 또는 [D]-[L2]-[B]-[L1]-[A] 또는 [B]-[L2]-[D]-[L1]-[A] 또는 [D]-[L1]-[B]-[L1]-[A] 또는 [B]-[L1]-[D]-[L1]-[A]의 융합 폴리펩타이드로서,

A는 인터류킨 2 (IL-2) 폴리펩타이드이고;

B는 반감기 연장 요소이고;

L1 및 L2는 각각 독립적으로 폴리펩타이드 링커이며, 여기서 L1은 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커이고 L2는 선택적으로 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커이고;

D는 IL-2 차단 모이어티이고; 그리고

상기 융합 폴리펩타이드는 약독화된 IL-2 수용체 활성화 활성을 가지며, 상기 융합 폴리펩타이드의 IL-2-수용체 활성화 활성은 프로테아제 절단 가능한 링커 L1의 절단에 의해 생성된 IL-2 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드의 IL-2 수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10배 낮은, 융합 폴리펩타이드.

청구항 2

a) 인터류킨 2 (IL-2) 폴리펩타이드 [A];

b) IL-2 차단 모이어티 [D]; 및

c) 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커 [L] 각각 중 적어도 하나를 포함하는 융합 폴리펩타이드로서,

상기 IL-2 폴리펩타이드 및 IL-2 차단 모이어티는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커에 의해 작동 가능하게 연결되고 상기 융합 폴리펩타이드는 약독화된 사이토카인 수용체 활성화 활성을 가지며, 상기 융합 폴리펩타이드의 사이토카인-수용체 활성화 활성은 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성된 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드의 사이토카인 수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10배 낮은, 융합 폴리펩타이드.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 절단된 폴리펩타이드의 단편을 함유하는 IL-2 폴리펩타이드의 작용제 활성은 절단되지 않은 융합 폴리펩타이드에 비해 적어도 약 50배 증가된, 융합 폴리펩타이드.

청구항 4

제1항 내지 제3항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 작용제 활성은 CTLL-2 증식 검정, 포스포 STAT ELISA 또는 HEK Blue 리포터 세포 검정을 사용하여 평가되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 절단되지 않은 융합 폴리펩타이드가 자연적으로 발생한 IL-2와 실질적으로 유사한 방식으로 IL-2 수용체 알파 (IL-2R α)에 결합하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 차단 모이어티는 절단되지 않은 융합 폴리펩타이드에서 IL-2 폴리펩타이드에 의해 IL-2 수용체 알파/베타/감마 (IL-2R α β γ) 및 IL-2 수용체 베타/감마 (IL-2R β γ)의 활성화를 억제하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 7

제1항 내지 제6항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 프로테아제-절단 가능한 링커 폴리펩타이드는 칼리크레인,

트롬빈, 키마아제, 카르복시펩티다아제 A, 카텝신 G, 카텝신 L, 엘라스타제, PR-3, 그란자임 M, 칼파인, 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP), 섬유아세포 활성화 단백질 (FAP), ADAM 메탈로프로테이나제, 플라스미노겐 활성화 화제, 카텝신, 카스파제, 트립타제 및 종양 세포 표면 프로테아제로 구성된 군으로부터 선택된 프로테아제에 의해 절단될 수 있는 서열을 독립적으로 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 각각의 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드는 동일한 프로테아제에 대한 2개 이상의 절단 부위, 또는 상이한 프로테아제에 의해 절단되는 2개 이상의 절단 부위를 포함하거나 또는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 중 적어도 하나는 2개 이상의 상이한 프로테아제에 대한 절단 부위를 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 차단 모이어티는 IL-2 폴리펩타이드에 비공유적으로 결합하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 10

제9항에 있어서, 상기 비공유 결합은 pH 의존성인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 11

제1항 내지 제10항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 차단 모이어티는 IL-2에 대한 동족 수용체의 리간드 결합 도메인 또는 단편, IL-2 폴리펩타이드에 결합하는 단일 도메인 항체, Fab 또는 scFv, 또는 IL-2의 수용체에 결합하는 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, Fab, 단일 도메인 항체, scFv)을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 차단 모이어티는 또한 반감기 연장 요소인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 13

제1항 내지 제8항 또는 제12항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 차단 모이어티는 IL-2 폴리펩타이드의 작용제 활성을 입체적으로 차단하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 14

제12항 또는 제13항에 있어서, 상기 IL-2 차단 모이어티는 인간 혈청 알부민 또는 인간 혈청 알부민에 결합하는 항원 결합 폴리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커가 프로테아제에 의해 절단된 후 IL-2 차단 모이어티로부터 해리되어 유리되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 16

제1항 내지 제15항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 융합 폴리펩타이드는 IL-2R α에 결합하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 반감기 연장 요소를 추가로 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 18

제17항에 있어서, 상기 반감기 연장 요소는 인간 혈청 알부민, 또는 인간 혈청 알부민에 결합하는 항원 결합 폴

리펩타이드인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 19

제17항에 있어서, 상기 반감기 연장 요소는 면역글로불린 Fc인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 20

제13항에 있어서, 상기 IL-2 차단 모이어티는 인간 혈청 알부민, 인간 IgG, 인간화된 IgG, sdAb, Fab 및 scFv 또는 이의 단편인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 21

제1항 내지 제20항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 수용체 활성화는 표준 시험관내 수용체 활성화 검정 및 IL-2 폴리펩타이드 및 융합 폴리펩타이드의 몰 기준으로 동일한 양을 사용하여 결정되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 22

제1항 내지 제21항 중 어느 한 항에 있어서, 프로테아제-절단 가능한 서열이 프로테아제에 의해 절단된 후 상기 IL-2가 IL-2 차단 모이어티 및/또는 반감기 연장 요소로부터 해리되어 유리되는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 23

제17항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 적어도 하나의 반감기 연장 요소는 하나의 반감기 연장 요소 또는 2개의 반감기 연장 요소인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, L2는 프로테아제-절단 가능한 폴리펩타이드 링커인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 25

제1항 내지 제24항 중 어느 한 항에 있어서, L1은 제1 프로테아제에 대한 기질이고 L2는 제2 프로테아제에 대한 기질인, 융합 폴리펩타이드.

청구항 26

제2항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 종양 특이적 항원 결합 펩타이드를 추가로 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 27

제26항에 있어서, 상기 종양 특이적 항원 결합 펩타이드는 절단 불가능한 링커에 의해 IL-2 폴리펩타이드에 연결된, 융합 폴리펩타이드.

청구항 28

제26항에 있어서, 상기 종양 특이적 항원 결합 펩타이드는 절단 가능한 링커에 의해 IL-2 폴리펩타이드, 반감기 연장 요소 또는 IL-2 차단 모이어티에 연결된, 융합 폴리펩타이드.

청구항 29

제1항 내지 제28항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성된 IL-2 폴리펩타이드의 혈청 반감기는 자연적으로 발생하는 IL-2의 반감기에 유사한, 융합 폴리펩타이드.

청구항 30

제1항 내지 제29항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 IL-2 폴리펩타이드는 서열 번호:의 Cys125에 상응하는 시스틴 잔기의 결실 또는 치환을 포함하는, 융합 폴리펩타이드.

청구항 31

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산.

청구항 32

제31항의 핵산을 포함하는 벡터.

청구항 33

제32항의 벡터를 포함하는 숙주 세포.

청구항 34

원하는 폴리펩타이드의 발현 및 수집에 적합한 조건하에서 제33항의 숙주 세포를 배양하는 단계를 포함하는, 약학적 조성물의 제조 방법.

청구항 35

i) 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드의 유효량 및 ii) 약학적으로 허용가능한 부형제를 포함하는 약학적 조성물.

청구항 36

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드의 유효량을, 종양 치료를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함하는, 종양을 치료하는 방법.

청구항 37

의약으로 사용하기 위한 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드.

청구항 38

종양 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하는 데 사용하기 위한 제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드.

청구항 39

제1항 내지 제30항 중 어느 한 항의 융합 폴리펩타이드를 활성 성분으로 포함하는, 종양 치료를 필요로 하는 대상체에서 종양을 치료하기 위한 약학적 조성물.

발명의 설명

기술 분야

[0001] 관련 출원

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

[0003] 서열 목록

[0004] 본 출원은 ASCII 형식으로 전자적으로 제출되었고 그 전체적으로 본원에 인용되어 포함되는 서열 목록을 함유한다. 2019년 5월 14일에 생성된 상기 ASCII 사본은 105365-0021_SL.txt로 명명되고 크기는 408,319 바이트이다.

배경 기술

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

IL-21 포함)에 의해 조절된다. IL-2는 Treg 세포의 흥선 발달에 필수적이고 성숙한 말초 Treg 및 항원-활성화된 기존 T 세포의 여러 주요 양태를 결정적으로 조절한다. 시험관 내에서 그것의 강력한 T 세포 성장 인자 활성화로 인해, IL-2는 부분적으로 광범위하게 연구되었는데 이것은 이 활성이 예를 들어 암 및 AIDS-HIV 환자에서 면역을 직접적으로 높일 수 있는 잠재적 수단을 제공하거나 원치 않는 반응, 예를 들어, 이식 거부 및 자가면역 질환을 길항하는 표적을 제공하기 때문이다. IL-2로의 시험관내 연구가 이들 연구에 대한 강력한 근거를 제공했지만, 생체내 IL-2의 기능은 IL-2-결핍 마우스에서 처음 설명된 것처럼 분명히 훨씬 더 복잡하며, 여기서 면역력이 부족하지 않은 급속한 치명적인 자가면역 증후군이 관찰되었다 (Sadlack 등, 1993, 1995). IL-2R α (IL2ra)와 IL-2R β (IL2rb)를 인코딩하는 유전자가 개별적으로 제거되었을 때 나중에 유사한 관찰이 이루어졌다 (Suzuki 등, 1995; Willerford 등, 1995).

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

발명의 내용

[0007] 개요

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

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

[0010] 일 양태에서 IL-2 폴리펩타이드, 또는 그의 기능적 단편 또는 뮤테인, 및 차단 모이어티, 예를 들어 입체 차단 도메인을 포함하는 융합 폴리펩타이드가 제공된다. 차단 모이어티는 직접 또는 링커를 통해 IL-2 폴리펩타이드에 융합되고, 융합 부위 또는 링커에서 또는 그 근처에서 또는 차단 모이어티에서 융합 폴리펩타이드의 절단 (예를 들어, 프로테아제 매개 절단)에 의해 사이토카인 폴리펩타이드로부터 분리될 수 있다. 예를 들어, 사이토카인 폴리펩타이드가 프로테아제 절단 부위를 함유하는 링커를 통해 차단 모이어티에 융합될 때, 사이토카인 폴리펩타이드는 링커의 프로테아제 매개된 절단시 차단 모이어티로부터 방출되고 그 수용체에 결합할 수 있다. 링커는 예를 들어 종양 미세환경에서 원하는 사이토카인 활성 부위에서 절단되도록 설계되어 표적-외 사이토카인 활성을 회피하고 사이토카인 요법의 전반적인 독성을 감소시킨다.

[0011] 차단 모이어티는 또한 혈청 반감기 연장 요소로 기능할 수 있다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 별도

의 혈청 반감기 연장 요소를 추가로 포함한다. 일부 실시형태에서, 융합 폴리펩타이드는 표적화 도메인을 추가로 포함한다. 다양한 실시형태에서, 혈청 반감기 연장 요소는 임의의 분지형 또는 다중-암의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG), FcRn에 대한 결합을 보존하는 전장 인간 혈청 알부민 (HSA) 또는 단편, Fc 단편, 또는 직접적으로 FcRn에 또는 인간 혈청 알부민에 결합하는 나노바디와 같은 수용성 폴리펩타이드이다.

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

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

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

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

[0016] 본 명세서에 기술된 바와 같이, 사이토카인 차단 모이어티는 IL-2에 결합할 수 있고 이에 의해 IL-2 동족 수용체의 활성화를 차단할 수 있다.

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

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

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

[0020] 본 개시내용은 또한, 치료를 필요로 하는 대상체를 치료하기 위한, 조건부로 활성인 단백질, 조건부로 활성인 단백질을 인코딩하는 핵산, 이러한 핵산을 함유하는 벡터 또는 숙주 세포, 및 전기한 것 중 임의의 약학적 조성물의 사용에 관한 것이다. 전형적으로 대상체는 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편-대-숙주 질환 또는 숙주-대-이식편 질환을 갖거나 전개할 위험이 있다.

[0021] 본 개시내용은 또한, 질환 예컨대 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역학적 장애, 자가면역 질환, 감

염성 질환, 바이러스성 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응, 이식편-대-숙주 질환 또는 숙주-대-이식편 질환을 치료하기 위한 약제의 제조를 위해 조건부로 활성인 단백질, 조건부로 활성인 단백질을 인코딩하는 핵산, 이러한 핵산을 함유하는 벡터 또는 숙주 세포의 사용에 관한 것이다.

도면의 간단한 설명

[0022]

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

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

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

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

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

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

도 4a는 적어도 하나의 프로테아제-절단 가능한 링커에 의해 연결된 사이토카인 또는 케모카인 폴리펩타이드, 차단 모이어티, 표적화 도메인 및 혈청 반감기 연장 도메인을 포함하는 프로테아제-활성화된 사이토카인 또는 케모카인을 예시하는 개략도이며, 여기서 사이토카인 폴리펩타이드 및 표적화 도메인은 프로테아제-절단 가능한

링커에 의해 연결된다. 화살표의 왼쪽에 대해, 도면은 a가 프로테아제-절단 가능한 링커(들)를 통해 표적화 도메인, 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단한다는 것을 도시한다. 화살표의 오른쪽에 대해 도면은 염증 또는 종양 환경에서 프로테아제가 링커(들) 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단되어 반감기 연장 요소, 표적화 도메인 및 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 그 수용체에 결합할 수 있도록 한다는 것을 도시한다. 이제 사이토카인은 네이티브 사이토카인에 비교하여 유사한 pK 특성을 갖는다 (예를 들어, 짧은 반감기).

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

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

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

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

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

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

도 10은 실시예 3에 기재된 바와 같은 단백질 절단 분석의 결과를 도시한다. 융합 단백질 ACP16은 절단 및 절단되지 않은 형태 둘 모두에서 SDS-PAGE 겔 상에서 실행되었다. 겔에서 볼 수 있듯이 절단이 완료되었다.

도 11은 IL-2 융합 단백질 및 재조합 인간 IL2 (Rec hIL-2) 상에서 수행된 HEK-블루 IL-2 리포터 분석으로부터의 결과를 묘사하는 일련의 그래프이다. 분석은 시약 QUANTI-Blue (InvivoGen)를 사용하여 분비된 알칼리성 인산분해효소 (SEAP) 활성의 정량화를 기반으로 수행되었다.

도 12a 및 도 12b는 HSA의 존재에서 HEKBlue IL-2 리포터 분석에서 ACP16 (12a) 및 ACP124 (12b)의 분석을 나타내는 두 그래프이다. 원은 절단되지 않은 폴리펩타이드의 활성을 나타내고 사각형은 절단된 폴리펩타이드의 활성을 나타낸다. **도 12c**는 CTLL-2 증식 분석의 결과를 나타내는 그래프이다. CTLL2 세포 (ATCC)를 40mg/ml 인간 혈청 알부민 (HSA)이 있거나 없는 배양 배지에서 500,000 세포/웰의 농도로 현탁액에 플레이팅하고 37℃ 및

5% CO₂에서 72시간 동안 활성화가능한 hIL2의 일련의 희석으로 자극했다. 절단되지 않음 및 절단된 활성화가능한 ACP16의 활성을 테스트했다. 절단된 활성화가능한 hIL2는 활성 MMP9로 인큐베이션에 의해 생성되었다. 세포 활성은 CellTiter-Glo (Promega) 발광-기반 세포 생존 분석을 사용하여 평가되었다. 서클은 온전한 융합 단백질을 나타내고 사각형은 프로테아제-절단된 융합 단백질을 나타낸다. 도 12d

도 13은 종양 이종이식 모델에서 ACP16, ACP124를 분석한 결과를 보여주는 3개의 그래프이다. 도 13a는 4.4 μg ACP16 (사각형), 17 μg ACP16 (삼각형), 70 μg ACP16 (하방 삼각형), 232 μg ACP16 (어두운 원) 및 비교자로 12 μg 야생형 IL-2 (점선, 삼각형) 및 36 μg 야생형 IL-2 (점선, 다이아몬드로 처리된 마우스의 시간이 지남에 따른 종양 부피를 나타낸다. 비히클 단독은 큰 열린 원으로 표시된다. 데이터는 더 높은 농도에서 ACP16으로 처리된 마우스에서 용량-의존 방식으로 시간이 지남에 따라 종양 부피가 감소함을 나타낸다. 도 13b는 17 μg ACP124 (사각형), 70 μg ACP124 (삼각형), 230 μg ACP124 (하방 삼각형) 및 700 μg ACP124로 처리된 마우스의 시간이 지남에 따른 종양 부피를 나타낸다. 비히클 단독은 큰 열린 원으로 표시된다. 도 13c는 17 μg ACP16 (삼각형), 70 μg ACP16 (원), 232 μg ACP16 (어두운 원) 및 비교자로 17 μg ACP124 (점선, 삼각형) 70 μg ACP124 (점선, 다이아몬드), 230 μg ACP124 (점선, 다이아몬드)로 처리된 마우스의 시간이 지남에 따른 종양 부피를 나타낸다. 비히클 단독은 어두운 하방 삼각형으로 표시된다. 데이터는 ACP124가 아닌 ACP16으로 처리된 마우스에서 용량-의존적 방식으로 시간이 지남에 따라 종양 부피가 감소함을 나타낸다.

도 14a-c는 도 13에 나타난 데이터에 상응하는 MC38 마우스 이종이식 모델에서 융합 단백질의 활성을 나타내는 일련의 스킵게티 플롯이다. 플롯에서 각 라인은 단일 마우스이다.

도 15는 대조군 마우스 (열린 원) 및 AP16-처리된 마우스 (사각형)에서 종양 성장을 나타내는 마우스 이종이식 모델에서 시간이 지남에 따른 종양 부피를 나타내는 그래프이다.

도 16은 절단가능한 융합 단백질로 처리 후 시간이 지남에 따른 마우스의 생존을 나타내는 일련의 생존 플롯이다. 도 16a는 비히클 단독 (회색 선), 17 μg ACP16 (어두운 선) 및 1 μg ACP124 (점선)로 처리된 마우스에 대한 데이터를 나타낸다. 도 16b는 비히클 단독 (회색 선), 70 μg ACP16 (어두운 선) 및 70 μg ACP124 (점선)로 처리된 마우스에 대한 데이터를 나타낸다. 도 16c는 비히클 단독 (회색 선), 232 μg ACP16 (어두운 선) 및 230 μg ACP124 (점선)로 처리된 마우스에 대한 데이터를 나타낸다. 도 16d는 비히클 단독 (회색 선), 232 μg ACP16 (어두운 선) 및 700 μg ACP124 (점선)로 처리된 마우스에 대한 데이터를 나타낸다.

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

도 18-21은 예시적인 프로테아제 절단가능한 융합 단백질로서 작용하는 TriTac 폴리펩타이드의 특성을 예시한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

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

[0024] 종양학에서 사이토카인의 임상적 사용을 심각하게 제한하는 독성 및 짧은 반감기 문제를 극복한 융합 단백질이 본 명세서에 개시된다. 융합 단백질은 수용체 작용제 활성을 갖는 사이토카인 폴리펩타이드를 함유한다. 그러나 융합 단백질의 맥락에서, 사이토카인 수용체 작용제 활성이 약화되고 순환하는 반감기가 연장된다. 융합 단백질은 원하는 사이토카인 활성 부위 (예를 들어, 종양)와 연관된 프로테아제에 의해 절단되는 프로테아제 절단 부위를 포함하고, 전형적으로 원하는 활성 부위에서 풍부하거나 선택적으로 존재한다. 따라서, 융합 단백질은 종양 미세환경과 같은 원하는 활성 부위로 사이토카인 활성을 실질적으로 제한하기 위해 원하는 활성 부위에서 우

선적으로 (또는 선택적으로) 그리고 효율적으로 절단된다. 종양 미세환경에서와 같은 원하는 활성 부위에서의 프로테아제 절단은 융합 단백질보다 사이토카인 수용체 작용제로서 훨씬 더 활성인 (전형적으로 융합 단백질보다 적어도 약 100X 더 활성임) 융합 단백질로부터 사이토카인의 형태를 방출한다. 융합 단백질의 절단시 방출되는 사이토카인의 형태는 전형적으로 짧은 반감기를 가지며, 이는 종종 자연 발생 사이토카인의 반감기와 실질적으로 유사하여 사이토카인 활성을 종양 미세환경으로 더욱 제한한다. 융합 단백질의 반감기가 연장되더라도 순환하는 융합 단백질이 약화되고 활성 사이토카인이 종양 미세환경을 표적으로 하기 때문에 독성이 극적으로 감소되거나 제거된다. 본 명세서에 기술된 융합 단백질은 처음으로 효과적인 치료 용량의 사이토카인의 투여를 가능하게 하여 종양 미세환경에 실질적으로 제한되는 사이토카인의 활성으로 종양을 치료할 수 있게 하고, 사이토카인의 원치 않는 전신 효과 및 독성을 극적으로 감소시키거나 제거한다.

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

[0026] "사이토카인"은 특히 면역계의 세포에 의해 분비되고 면역계의 조절자인 면역조절 단백질 (예를 들어, 인터류킨 또는 인터페론)의 임의의 부류를 지칭하는 잘 알려진 기술 용어이다. 본 명세서에 개시된 융합 단백질에 사용될 수 있는 사이토카인 폴리펩타이드는 형질전환 성장 인자, 예컨대 TGF- α 및 TGF- β (예를 들어, TGF베타1, TGF베타2, TGF베타3); 인터페론 예컨대 인터페론- α , 인터페론- β , 인터페론- γ , 인터페론- κ 및 인터페론- ω 가; 인터류킨, 예컨대 IL-1, IL-1 α , IL-2, IL-3, IL-4, IL-5, IL-6, IL-7, IL-8, IL-9, IL-10, IL-11, IL-12, IL-13, IL-14, IL-15, IL-16, IL-17, IL-18, IL-21 및 IL-25; 종양 괴사 인자, 예컨대 종양 괴사 인자 알파 및 림프 독소; 케모카인 (예를 들어, C-X-C 모티프 케모카인 10 (CXCL10), CCL19, CCL20, CCL21) 및 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CS), 뿐만 아니라 사이토카인에 대한 동족 수용체를 활성화하는 이러한 폴리펩타이드의 단편 (즉, 전술한 것의 기능적 단편)을 포함하지만, 이들에 제한되지는 않는다. "케모카인"은 근처 반응성 세포에서 지향성 케모택시스를 유도하는 능력을 가진 임의의 작은 사이토카인의 패밀리를 지칭하는 기술 용어이다.

[0027] 사이토카인은 빈번하게 단 몇 분 또는 몇 시간인 짧은 혈청 반감기를 갖는 것으로 잘 알려져 있다. 혈청 반감기를 연장하지만 수용체 작용제 활성을 유지하도록 의도된 개조된 아미노산 서열을 갖는 사이토카인의 형태조차도 전형적으로 또한 짧은 혈청 반감기를 갖는다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "짧은-반감기 사이토카인"은 10분 미만, 15분 미만, 30분 미만, 60분 미만, 90분 미만, 120분 미만, 240분 미만 또는 480분 미만인 혈청 반감기와 같이, 대상체의 혈청에서 순환하는 실질적으로 짧은 반감기를 갖는 사이토카인을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 짧은 반감기 사이토카인은 대상체의 신체에서 통상의 반감기보다 더 긴 반감기를 달성하도록 그 서열이 변형되지 않은 사이토카인 및 혈청 반감기를 연장하지만 수용체 작용제 활성을 유지하도록 의도된 개조된 아미노산 서열을 갖는 폴리펩타이드를 포함한다. 전형적으로 IL-2 폴리펩타이드와 같은 짧은 반감기 사이토카인 폴리펩타이드는, 예를 들어 자연적으로 발생하는 IL-2의 5배, 4배, 3배 또는 2배 이내의 자연 발생 IL-2에 필적하는 혈청 반감기를 가진다. 이 후자의 경우는 혈청 알부민과 같은 진정한 반감기 연장 요소와 같은 이중 단백질 도메인의 추가를 포함하는 것을 의미하지 않는다.

[0028] "소르타제"는 표적 단백질 또는 펩타이드에 삽입되거나 그 말단에 부착된 카르복실-말단 분류 신호를 인식하고 절단함에 의해 단백질을 변형시키는 트랜스펩타이드이다. 소르타제 A는 표적 단백질 상의 Thr과 Gly 잔기 사이의 LPXTG 모티프 (서열 번호: 125)(여기서 X는 임의의 표준 아미노산임)의 절단을 촉매하고 Thr 잔기의 효소 상의 활성 부위 Cys 잔기에 일시적 부착으로 효소-티오아실 중간체를 형성한다. 트랜스펩타이드화를 완료하고 펩타이드-단량체 접합체를 생성하기 위해, N-말단 친핵성 그룹, 전형적으로 올리고글리신 모티프를 갖는 생체분자는 중간체를 공격하여 소르타제 A를 대체하고 두 분자를 결합한다.

[0029] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "입체 차단제"는 링커와 같은 다른 부분을 통해 직접 또는 간접적으로 사이토카인 폴리펩타이드에, 예를 들어 키메라 폴리펩타이드의 형태 (융합 단백질)로 공유 결합될 수 있거나, 그렇지 않으면 사이토카인 폴리펩타이드에 공유 결합하지 않는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 모이어티를 지칭

한다. 입체 차단제는 예를 들어 정전기, 소수성, 이온 또는 수소 결합을 통해 사이토카인 폴리펩타이드에 비-공유 결합할 수 있다. 입체 차단제는 전형적으로 사이토카인 모이어티에 대한 그 근접성 및 비교 크기로 인해 사이토카인 모이어티의 활성을 억제하거나 차단한다. 입체 차단제는 또한 큰 단백질 결합 파트너의 동원에 의해 차단될 수 있다. 이 예는 혈청 알부민에 결합하는 항체이다; 항체 자체는 활성화 또는 결합을 자체적으로 차단할만큼 충분히 크거나 크지 않을 수 있지만, 알부민의 동원은 충분한 입체 차단을 허용한다.

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

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

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

[0033] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 용어 "펩타이드", "폴리펩타이드" 또는 "단백질"은 펩타이드 결합에 의해 연결된 둘 이상의 아미노산을 의미하기 위해 광범위하게 사용된다. 단백질, 펩타이드 및 폴리펩타이드는 또한 아미노산 서열을 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 용어 폴리펩타이드는 분자를 포함하는 특정 크기 또는 수의 아미노산을 제안하기 위해 본 명세서에서 사용되지 않는다는 것과 본 발명의 펩타이드는 최대 여러 아미노산 잔기 또는 그 이상을 함유할 수 있다는 것을 인식해야 한다.

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

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

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

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

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

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

약독화된 사이토카인 수용체 작용제임을 의미한다.

- [0040] "온전한 융합 단백질"은 예를 들어 프로테아제 절단에 의해 제거된 도메인이 그 안에 없는 융합 단백질이다. 도메인은 프로테아제 절단 또는 기타 효소 활성에 의해 제거가능할 수 있지만 융합 단백질이 "온전한" 경우에 이것은 발생하지 않는다.
- [0041] 본 명세서에 사용된 바와 같이 "모이어티"는 분자 내에서 별개의 기능을 갖는 분자의 일부를 지칭하고, 그 기능은 다른 분자의 맥락에서 그 모이어티에 의해 수행될 수 있다. 모이어티는 특정 기능을 가진 화학적 실체 또는 특정 기능을 가진 생물학적 분자의 일부일 수 있다. 예를 들어, 융합 단백질 내의 "차단 모이어티"는 융합 폴리펩타이드의 일부 또는 전부의 활성을 차단할 수 있는 융합 단백질의 일부이다. 이것은 혈청 알부민과 같은 단백질 도메인일 수 있다. 차단은 입체 차단제 또는 특정 차단제에 의해 수행될 수 있다. 입체 차단제는 특정 결합을 기반으로 하지 않고 크기와 위치에 따라 차단한다; 일 예는 혈청 알부민이다. 특정 차단제는 차단되어지는 모이어티와의 특정 상호작용으로 인해 차단한다. 특정 차단제는 특정 사이토카인 또는 활성 도메인에 맞게 조정되어야 한다; 입체 차단제는 그것이 충분히 크면 페이로드와 관계없이 사용될 수 있다.
- [0042] 일반적으로 사이토카인의 치료적 사용은 그것의 전신 독성에 의해 크게 제한된다. 예를 들어, TNF는 원래 일부 종양의 출혈성 괴사를 유도하는 그 능력과 다른 종양 계통에 대한 시험관내 세포독성 효과로 인해 발견되었지만, 이후에 강력한 전-염증 활성을 갖는 것으로 입증되어, 과잉생산 상태의 경우 인체에 위험하게 영향을 미칠 수 있다. 전신 독성은 인간에서 약리학적으로 활성인 양의 사이토카인을 사용하는 데 있어 근본적인 문제이므로, 그것의 치료 효능을 유지하면서 이 부류의 생물학적 효과의 독성 효과를 줄이는 것을 목표로 하는 새로운 유도체 및 치료적 전략이 현재 평가 중에 있다.
- [0043] IL-2는 면역계에서 자극 및 조절 기능 둘 모두를 발휘하고, 공통 γ 사슬 (γ c) 사이토카인 패밀리의 다른 구성원과 함께 면역 항상성에 대한 중심이다. IL-2는 IL-2R α (CD25), IL-2R β (CD122) 및 IL-2R γ (γ c, CD132) 사슬로 이루어진 삼량체 수용체 또는 이량체 $\beta\gamma$ IL-2R (1, 3)로 구성된 IL-2 수용체 (IL-2R)에 결합함에 의해 그 작용을 매개한다. IL-2R 변이체 둘 모두는 IL-2 결합시 신호를 전송할 수 있다. 그러나, 삼량체 $\alpha\beta\gamma$ IL-2R은 이량체 $\beta\gamma$ IL-2R (3)보다 IL-2에 대해 약 10-100배 더 높은 친화력을 가지고 있으며, 이는 CD25가 IL-2의 수용체에 그것의 고친화성 결합을 부여하지만 신호 형질도입에 중요한 것은 아니다. 삼량체 IL-2R은 활성화된 T 세포 및 CD4+ 포크헤드 박스 P3 (FoxP3)+ T 조절 세포 (Treg) 상에서 발견되며, 이는 시험관내 및 생체내에서 IL-2에 민감하다. 반대로, 항원-경험 (기억) CD8+, CD44 고기억-표현형 (MP) CD8+ 및 자연 살해 (NK) 세포에는 높은 수준의 이량체 $\beta\gamma$ IL-2R이 부여되고, 이들 세포는 또한 시험관내 및 생체내에서 IL-2에 격렬하게 반응한다.
- [0044] 고친화성 IL-2R의 발현은 T 세포가 생체내에서 일시적으로 이용가능한 낮은 농도의 IL-2에 반응하도록 하는 데 중요하다. IL-2R α 발현은 나이브 및 기억 T 세포에서는 부재하지만 항원 활성화 후에 유도된다. IL-2R β 는 NK, NKT 및 기억 CD8+ T 세포에 의해 구성적으로 발현되지만 항원 활성화 후 나이브 T 세포 상에서 또한 유도된다. γ c는 훨씬 덜 엄격하게 조절되고 모든 림프구 세포에 의해 구성적으로 발현된다. 고친화성 IL-2R이 항원에 의해 유도되면, IL-2R 신호전달은 IL2ra 전사의 Stat5-의존적 조절을 통해 부분적으로 IL-2R α 의 발현을 상향조절한다 (Kim 등, 2001). 이 과정은 IL-2의 공급원이 남아있는 동안 고친화성 IL-2R의 발현을 유지하고 IL-2 신호전달을 유지하는 메커니즘을 나타낸다.
- [0045] IL-2는 극의 말초에 의해 둘러싸인 큰 소수성 결합 표면을 통해 IL-2R α 에 의해 포착되어 빠른 온-오프 결합 동력학으로 상대적으로 약한 상호작용 (K_d 10-8 M)을 초래한다. 그러나, IL-2R α -IL-2 이원 복합체는 IL-2와 IL-2R β 사이의 뚜렷한 극의 상호작용을 통해 IL-2R β 와의 연관성을 증진하는 IL-2에서 매우 작은 형태 변화를 초래한다. IL2/ α/β 삼량체 복합체의 유사-고친화성 (즉, $K_d \sim 300$ pM)은 Ciardelli의 데이터에 의해 나타난 바와 같이 삼량체 복합체가 α 사슬 단독 ($K_d = 10$ nM) 또는 β 사슬 단독 ($K_d = 450$ nM)에 결합된 어느 하나의 IL2보다 더 안정적임을 분명히 나타낸다. 어쨌든, IL2/ α/β 삼량체는 그 다음 신호전달을 할 수 있는 4차 복합체로 γ 사슬을 동원하며, 이는 γ 사슬에 대한 IL2-결합 β 사슬 상의 큰 복합체 결합 부위에 의해 촉진된다.
- [0046] 환원하면, 3원 IL-2R α -IL-2R β -IL-2 복합체는 그 다음 IL-2와의 약한 상호작용 및 IL-2R β 와의 강한 상호작용을 통해 γ c를 동원하여 안정한 4차 고친화성 IL-2R (10pM인 K_d 10-11M)을 생산한다. 고친화성 4차 IL-2-IL-2R 복합체의 형성은 각각 IL-2R β 및 γ c와 연관된 티로신 키나제 Jak1 및 Jak3을 통한 신호 전달을 유도한다 (Nelson 및 Willerford, 1998). 4차 IL-2-IL-2R 복합체는 빠르게 내재화되어, IL-2, IL-2R β 및 γ c가 빠르게 분해되지만 IL-2R α 는 세포 표면으로 재순환된다 (Hémar 등, 1995; Yu 및 Malek, 2001). 따라서, 지속적인

IL-2R 신호전달을 필요로 하는 이들 기능적 활성화는 IL-2R α 와 결합하고 추가적인 IL-2-IL-2R 신호전달 복합체를 형성하기 위해 계속된 IL-2의 공급원을 필요로 한다.

[0047] 조절 T 세포는 면역계의 활성화를 활성적으로 억제하고 병리적 자기 반응과 그에 따른 자가면역 질환을 예방한다. 자가면역 질환의 치료를 위한 조절 T 세포를 선택적으로 활성화하는 약물 및 방법을 개발하는 것이 집중적인 연구의 주제이며, 염증 부위에 활성 인터류킨을 선택적으로 전달할 수 있는 본 발명의 개발까지는 주로 실패했다. 조절 T 세포 (Treg)는 다른 면역 세포의 활동을 억제하는 CD4+CD25+ T 세포의 한 부류이다. Treg는 면역계 항상성의 중심이고, 자가-항원에 대한 내성을 유지하고 외부 항원에 대한 면역 반응을 조절하는 데 중요한 역할을 한다. 제1형 당뇨병 (T1D), 전신성 홍반성 루푸스 (SLE), 및 이식편-대-숙주 질환 (GVHD)을 포함한 여러 자가면역 및 염증성 질환은 Treg 세포 수 또는 Treg 기능이 결핍된 것으로 나타났다.

[0048] 결과적으로, Treg 세포의 수 및/또는 기능을 향상시키는 치료법의 개발에 큰 관심이 있다. 조사중인 자가면역 질환에 대한 하나의 치료 접근법은 생체외-확장된 Treg 세포인, 자가조직의 이식이다 (Tang, Q., 등, 2013, Cold Spring Harb. Perspect. Med., 3:1-15). 이 접근법은 질환의 동물 모델을 치료하고 여러 초기 단계의 인간 임상 시험에서 유망한 것으로 나타났지만, 그것은 환자 자신의 T 세포를 사용한 맞춤 치료를 요하고 침습적이고 기술적으로 복잡하다. 또 다른 접근법은 저용량 인터류킨-2 (IL-2)로의 치료이다. Treg 세포는 서브유닛 IL2R α (CD25), IL2R β (CD122) 및 IL2R γ (CD132)로 구성된 고친화성 IL-2 수용체인 IL2R $\alpha\beta\gamma$ 의 높은 구성 수준을 특징적으로 발현하고, Treg 세포 성장은 IL-2에 의존적인 것으로 나타났다 (Malek, T.R., 등, 2010, Immunity, 33:153-65).

[0049] 반대로, 면역 활성화는 IL-2를 사용하여 또한 달성되었고, 제조함 IL-2 (Proleukin®)는 특정 암 치료를 위해 승인되었다. 고-용량 IL-2는 전체 생존에 장기적인 영향을 갖는 전이성 흑색종 및 전이성 신 세포 암종이 있는 환자의 치료에 사용된다.

[0050] 만성 GVHD (Koreth, J., 등, 2011, N Engl J Med., 365:2055-66) 및 HCV-연관된 자가면역 혈관염 환자 (Saadoun, D., 등, 2011, N Engl J Med., 365:2067-77)의 저-용량 IL-2 치료의 임상 시험은 증가된 Treg 수준과 임상적 효능의 징후를 입증했다. 다수의 다른 자가면역 및 염증성 질환에서 IL-2의 효능을 조사하는 새로운 임상 시험이 시작되었다. 소위 저용량 IL-2를 사용하는 이론적 근거는 비활성화된 상태에서 고친화성 수용체를 발현하지 않는 다른 T 세포를 이탈시키면서 Treg 상에서 구성적으로 발현되는 삼량체 IL-2 수용체의 높은 IL-2 친화성을 활용하는 것이었다. 이들 시험에 사용된 IL-2의 제조함 형태인 Aldesleukin (캘리포니아주 샌디에고 소재의 Prometheus Laboratories에 의해 Proleukin®으로 판매됨)은 높은 독성과 관련이 있다. Aldesleukin은 전이성 흑색종 및 전이성 신장 암의 치료용으로 승인되었지만, 그 부작용이 너무 심해서 그 사용은 중환자실이 있는 병원에서만 권고된다 (웹 주소: www.proleukin.com/assets/pdf/proleukin.pdf).

[0051] 자가면역 질환에서 IL-2의 임상 실험은 Treg 세포가 이들의 IL2R 알파의 발현에 기인하여 다른 많은 면역 세포 유형보다 낮은 농도의 IL-2에 반응하기 때문에 Treg 세포를 표적으로 하기 위해 IL-2의 낮은 용량을 이용했다 (Klatzmann D, 2015 Nat Rev Immunol. 15:283-94). 그러나, 이들 낮은 복용량조차도 안전성과 내약성 문제를 초래했고 사용된 치료법은 만성적 또는 간헐적 5-일 치료 과정에서 매일 피하 주사를 사용했다. 따라서, Treg 세포 수와 기능을 강화하고, IL-2보다 더 특이적으로 Treg 세포를 표적화하고, 보다 안전하고 더 내성일 있으며 덜 빈번하게 투여되는 자가면역 질환 치료에 대한 필요성이 있다.

[0052] 자가면역 질환에 대한 IL-2-기반 요법의 치료 지수를 개선하기 위해 제안된 한 가지 접근법은 다른 면역 세포에 비해 Treg 세포에 대해 선택적인 IL-2의 변이체를 사용하는 것이다. IL-2 수용체는 T 세포, NK 세포, 호산구 및 단핵구를 포함한 다양한 상이한 면역 세포 유형에서 발현되고, 이 광범위한 발현 패턴은 면역계에 대한 다발성 효과와 높은 전신 독성에 기여할 가능성이 높다. 특히, 활성화 T 이펙터 세포는 폐 상피 세포처럼 IL2R $\alpha\beta\gamma$ 를 발현한다. 그러나, T 이펙터 세포를 활성화하는 것은 면역 반응을 하향-조절하고 제어하는 목표와 직접적으로 반대로 되고, 폐 상피 세포를 활성화하는 것은 폐 부종을 포함한 IL-2의 알려진 용량-제한 부작용을 초래한다. 실제로 고용량 IL-2 면역요법의 주요 부작용은 혈관 누출 증후군 (VLS)이며, 이는 폐 및 간과 같은 기관에 혈관 내 액이 축적되어 이후 폐의 부종 및 간 세포 손상을 초래한다. IL-2의 회수 외의 VLS의 치료는 없다. 저-용량 IL-2 요법은 VLS를 피하기 위해 환자에서 시험되었지만 차선의 치료 결과를 희생했다.

[0053] 문헌에 따르면, VLS는 IL-2-활성화된 NK 세포로부터 전염증성 사이토카인의 방출에 기인되는 것으로 여겨진다. 그러나, 폐부종은 기능성 $\alpha\beta\gamma$ IL-2R의 낮은 수준 내지 중간 수준을 발현하는 폐 내피 세포에 IL-2의 직접 결합으로부터 발생한다는 강력한 증거가 있다. 그리고, IL-2와 폐 내피 세포의 상호작용과 관련된 폐 부종은 CD25-결핍 숙주 마우스에서 CD25에 대한 결합을 항-CD25 단클론 항체 (mAb)로 차단하거나 또는 CD122-특이적

IL-2/항-IL-2 mAb (IL-2/mAb) 복합체의 사용에 의해 제거되었고, 따라서 VLS를 예방한다.

[0054] IL-2 이외의 인터류킨 사이토카인으로의 치료는 더 제한적이었다. IL-15는 IL-2의 것에 유사한 면역 세포 자극 활성을 나타내지만 동일한 억제 효과가 없으므로 유망한 면역치료 후보가 된다. 전이성 악성 흑색종 또는 신 세포 암의 치료를 위한 재조합 인간 IL-15의 임상 시험은 면역 세포 분포, 증식 및 활성화에서 눈에 띄는 변화를 입증했고 잠재적인 항종양 활성을 제안했다 (Conlon 등, 2014). IL-15는 현재 다양한 형태의 암을 치료하기 위해 임상 시험 중이다. 그러나, IL-15 요법은 특정 백혈병, 이식편-대-숙주 병, 저혈압, 혈소판감소증 및 간 손상을 악화하는 것과 같은 원치 않는 독성 효과와 관련이 있는 것으로 알려져 있다. (Mishra A., 등, Cancer Cell, 2012, 22(5):645-55; Alpdogan O. 등, Blood, 2005, 105(2):866-73; Conlon KC 등, J Clin Oncol, 2015, 33(1):74-82.)

[0055] IL-2R에 결합하고 치료적으로 면역 반응을 조절하는 작용제로서 IL-2의 직접적 사용은, 예를 들어 그 짧은 혈청 반감기 및 높은 독성과 같은 잘-입증된 치료적 위험으로 인해 문제가 되어왔다. 이들 위험은 또한 다른 사이토카인의 치료적 개발 및 사용을 제한했다. 이들 위험을 줄이는 새로운 형태의 사이토카인이 요구된다. IL-2와 IL-15 및 다른 사이토카인, 사이토카인의 기능적 단편 및 뮤테인뿐만 아니라 이들 위험을 해결하고 필요한 면역 조절 치료제를 제공하도록 설계된 조건부로 활성화된 사이토카인을 포함하는 조성물 및 방법이 본 명세서에 개시된다.

[0056] 본 발명은 직접적인 IL-2 요법 및 다른 사이토카인을 사용하는, 예를 들어 사이토카인 차단 모이어티, 예를 들어, 입체 차단 폴리펩타이드, 혈청 반감기 연장 폴리펩타이드, 표적화 폴리펩타이드, 프로테아제 절단 가능한 링커를 포함하는 연결 폴리펩타이드, 및 이의 조합을 사용하는 요법의 단점을 해결하도록 설계되었다. 인터류킨 (예를 들어, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21 IL-23), 인터페론 (IFN알파, IFN베타 및 IFN감마를 포함한 IFN), 종양 괴사 인자 (예를 들어, TNF알파, 림프 독소), 형질전환 성장 인자 (예를 들어, TGF베타1, TGF베타2, TGF베타3), 케모카인 (C-X-C 모티프 케모카인 10 (CXCL10), CCL19, CCL20, CCL21) 및 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CS)를 포함한 사이토카인은 환자에게 투여될 때 매우 강력하다. 본 명세서에서 사용된 바와 같이, "케모카인"은 근처의 반응성 세포에서 지향된 화학주성을 유도하는 능력을 가진 작은 사이토카인의 패밀리를 의미한다. 사이토카인은 강력한 치료법을 제공할 수 있지만, 임상적으로 조절하기 어렵고 사이토카인의 임상적 사용을 제한하는 원하지 않는 효과를 수반한다. 본 개시내용은 감소 또는 제거된 원하지 않는 효과로 환자에서 사용될 수 있는 새로운 형태의 사이토카인에 관한 것이다. 특히, 본 개시내용은 상응하는 사이토카인과 비교하여 감소된 사이토카인 수용체 활성화 활성을 갖는 사이토카인 또는 사이토카인의 활성 단편 또는 뮤테인을 함유하는 키메라 폴리펩타이드 (융합 단백질), 융합 단백질을 인코딩하는 핵산 및 전술한 것의 약학적 제형을 포함하는 약학적 조성물에 관한 것이다. 그러나, 선택된 조건하에서 또는 선택된 생물학적 환경에서 키메라 폴리펩타이드는 종종 상응하는 자연 발생 사이토카인과 동일하거나 더 높은 효능으로 그들의 동족 수용체를 활성화시킨다. 본 명세서에 기술된 바와 같이, 이것은 전형적으로 사이토카인 활성화의 원하는 부위 (예를 들어, 염증 부위 또는 종양)에 존재하는 것과 같은 선택된 조건하에서가 아니라 일반적인 조건하에서 사이토카인, 이의 활성 단편 또는 뮤테인의 수용체 활성화 기능을 차단하거나 억제하는 사이토카인 차단 모이어티를 사용하여 달성된다.

[0057] 키메라 폴리펩타이드 및 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 임의의 적합한 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 예를 들어, 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산은 재조합 DNA 기술, 합성 화학 또는 이들 기술의 조합을 사용하여 제조될 수 있고, CHO 세포에서와 같은 적합한 발현 시스템에서 발현될 수 있다. 키메라 폴리펩타이드는 예를 들어 합성 또는 반-합성 화학 기술 등을 사용하여 적합한 핵산의 발현에 의해 유사하게 제조될 수 있다. 일부 실시형태에서, 차단 모이어티는 소르타제-매개 접합을 통해 사이토카인 폴리펩타이드에 부착될 수 있다. "소르타제"는 표적 단백질 또는 펩타이드에 매립되거나 말단에 부착된 카르복실-말단 분류 신호를 인식하고 절단함에 의해 단백질을 변형시키는 트랜스펩티다제이다. 소르타제 A는 효소 상의 활성 부위 Cys 잔기에 대한 Thr 잔기의 일시적인 부착과 함께 표적 단백질 상의 Thr 잔기와 Gly 잔기 사이의 LPXTG 모티프 (서열 번호: 125) (여기서 X는 임의의 표준 아미노산임)의 절단을 촉매하여, 효소-티오아실 중간체를 형성한다. 트랜스펩타이드화를 완료하고 펩타이드-단량체 접합체를 생성하기 위해, 전형적으로 올리고글리신 모티프인, N-말단 친핵성 그룹이 있는 생체분자가 중간체를 공격하여 소르타제 A를 대체하고 두 분자를 결합한다.

[0058] 사이토카인-차단 모이어티 융합 단백질을 형성하기 위해, 사이토카인 폴리펩타이드는 먼저 폴리글리신 서열을 갖는 N-말단에서, 또는 대안적으로 LPXTG 모티프 (서열 번호: 125)를 갖는 C-말단으로 태깅된다. 차단 모이어티 또는 다른 요소는 태깅된 폴리펩타이드에 대한 수용자 부위로 작용하는 각각의 펩타이드가 부착되어 있다. N-말단을 통해 부착된 LPXTG 수용자 펩타이드 (서열 번호: 125)를 운반하는 도메인에 대한 접합을 위해, 폴리펩타이

드는 N-말단 폴리-글리신 스트레치로 태깅될 것이다. C-말단을 통해 부착된 폴리-글리신 펩타이드를 운반하는 도메인에 접합을 위해, 폴리펩타이드는 LPXTG 소르타제 인식 서열 (서열 번호: 125)로 그 C-말단에서 태깅될 것이다. 폴리-글리신 및 LPXTG (서열 번호: 125) 서열을 인식하는 소르타제는 폴리머-펩타이드와 태깅된 폴리펩타이드 사이에 펩타이드 결합을 형성할 것이다. 소르타제 반응은 중간체로서 글리신 잔기를 절단하고 실온에서 발생한다.

[0059] 차단 모이어티에 의해 야기되는 억제제를 제거하거나 감소시키기 위해 다양한 메커니즘이 이용될 수 있다. 예를 들어, 약학적 조성물은 IL-2 폴리펩타이드 및 차단 모이어티, 예를 들어, IL-2 폴리펩타이드와 IL-2 차단 모이어티 사이 또는 IL-2 차단 모이어티 내에 위치한 프로테아제 절단 부위를 포함하는 프로테아제 절단 가능한 링커를 갖는 입체 차단 모이어티를 포함할 수 있다. 프로테아제 절단 부위가 절단될 때, 차단 모이어티는 사이토카인에서 해리될 수 있고, 사이토카인은 그 다음 사이토카인 수용체를 활성화할 수 있다. 사이토카인 모이어티는 또한 관련 사이토카인에서 발견되는 에피토프에 결합하는 항체와 같은 특정 차단 모이어티에 의해 차단될 수 있다.

[0060] 임의의 적절한 링커가 사용될 수 있다. 예를 들어, 링커는 글리신-글리신, 소르타제-인식 모티프, 또는 소르타제-인식 모티프 및 펩타이드 서열 $(Gly_4Ser)_n$ (서열 번호: 126) 또는 $(Gly_3Ser)_n$ (서열 번호: 127)을 포함할 수 있으며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 전형적으로, 소르타제-인식 모티프는 펩타이드 서열 LPXTG (서열 번호: 125)를 포함하고, 여기서 X 는 임의의 아미노산이다. 일부 실시형태에서, 공유 결합은 사이토카인 폴리펩타이드의 C-말단에 부착된 반응성 라이신 잔기와 차단제 또는 다른 도메인의 N-말단에 부착된 반응성 아스파르트산 사이에 있다. 다른 실시형태에서, 공유 결합은 사이토카인 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 반응성 아스파르트산 잔기와 상기 차단제 또는 다른 도메인의 C-말단에 부착된 반응성 라이신 잔기 사이에 있다.

[0061] 따라서, 본 명세서에 상세히 기재된 바와 같이, 사용된 사이토카인 차단 모이어티 (예를 들어, IL-2 차단 모이어티)는 입체 차단제일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "입체 차단제"는, 예를 들어 키메라 폴리펩타이드 (융합 단백질)의 형태로 링커와 같은 다른 모이어티를 통해 직접 또는 간접적으로 사이토카인 폴리펩타이드에 공유 결합될 수 있지만, 그러나 그렇지 않으면 사이토카인 폴리펩타이드에 공유 결합하지 않는 폴리펩타이드 또는 폴리펩타이드 모이어티를 지칭한다. 입체 차단제는, 예를 들어 정전기, 소수성, 이온 또는 수소 결합을 통해 사이토카인 폴리펩타이드에 비-공유 결합할 수 있다. 입체 차단제는 전형적으로 사이토카인 모이어티에 대한 그 근접성 및 비교적인 크기로 인해 사이토카인 모이어티의 활성을 억제하거나 차단한다. 사이토카인 모이어티의 입체적 억제는 입체 차단제와 사이토카인 폴리펩타이드 사이의 부위에서 입체 차단제 및 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 융합 단백질을 효소적으로 절단함에 의해서와 같이 입체 차단제로부터 사이토카인 모이어티를 공간적으로 분리함에 의해 제거될 수 있다.

[0062] 본 명세서에 더 상세히 설명된 바와 같이, 차단 기능은 표적화 도메인, 혈청 반감기 연장 요소 및 프로테아제-절단 가능한 연결 폴리펩타이드와 같은 약학적 조성물에 추가의 기능적 성분의 존재와 조합될 수 있거나 이에 기인할 수 있다. 예를 들어, 혈청 반감기 연장 폴리펩타이드가 또한 입체 차단제일 수 있다.

[0063] 다양한 요소는 원하는 IL-2 활성 부위에서 우선적으로 IL-2의 전달 및 활성을 보장하고 혈청 반감기 연장 전략에 우선적으로 연결된 차단 및/또는 표적화 전략을 통해 인터류킨에 대한 전신 노출을 심각하게 제한한다. 이 혈청 반감기 연장 전략에서, 인터류킨의 차단된 버전은 연장된 시간 (바람직하게는 1-2주 이상) 동안 순환하지만 활성화된 버전은 인터류킨의 전형적인 혈청 반감기를 갖는다.

[0064] 혈청 반감기 연장된 버전에 비교하여, 정맥내로 투여된 IL-2의 혈청 반감기는 주로 평균 크기의 성인에서 ~15L인, 전체 신체 세포의 공간으로의 분포에 기인하여 단지 ~10분이다. 이어서, IL-2는 ~2.5시간의 반감기로 신장에 의해 대사된다. (Smith, K. "Interleukin 2 immunotherapy." *Therapeutic Immunology* 240 (2001)). 다른 측정예에 의해, IL-2는 정맥내 투여의 경우 85분의 매우 짧은 혈장 반감기 및 3.3시간의 피하 투여를 갖는다 (Kirchner, G. I., 등, 1998, *Br J Clin Pharmacol.* 46:5-10). 본 발명의 일부 실시형태에서, 반감기 연장 요소는 (예를 들어 염증-특이적 또는 종양-특이적 프로테아제에 의해) 작용의 부위에서 절단되는 링커를 통해 인터류킨에 연결되어 원하는 부위에서 인터류킨의 완전한 활성을 방출하고 또한 비절단된 버전의 반감기 연장으로부터 그것을 분리한다. 이러한 실시형태에서, 완전 활성 및 유리 인터류킨은 매우 다른 약동학 (pK) 특성 - 몇 주가 아니라 몇 시간의 반감기를 가질 것이다. 또한, 활성 사이토카인에 대한 노출은 원하는 사이토카인 활성의 부위 (예를 들어, 염증 부위 또는 종양) 및 활성 사이토카인에 대한 전신 노출로 제한되고, 연관된 독성과 부작용이 감소된다.

[0065] 본 발명에서 구상된 다른 사이토카인은 IL-2와 유사한 약리학 (예를 들어, Blood 2011 117:4787-4795; doi:

doi.org/10.1182/blood-2010-10-311456에 의해 보고된 IL-15)을 가지고 따라서, 본 발명의 디자인은 이들 제제를 직접적으로 사용하는 단점을 해결하고, 연장된 반감기를 가질 수 있고/있거나 원하는 활성의 부위 (예를 들어, 염증 부위 또는 종양의 부위)로 표적화될 수 있는 키메라 폴리펩타이드를 제공한다.

[0066] 원한다면, IL-2는, 예를 들어 Treg 또는 Teff를 선택적으로 활성화하도록 상응하는 야생형 IL-2의 것과 다른 친화성으로 일반적으로 IL-2R 복합체 또는 특이적으로 3개의 IL-2R 서브유닛 중 하나에 결합하도록 조작될 수 있다. 예를 들어, 야생형 IL-2와 비교하여 IL-2 수용체의 이량체 베타/감마 형태에 비해 IL-2 수용체의 삼량체 형태에 대해 더 높은 친화성을 갖는 것으로 언급된 IL-2 폴리펩타이드는 서열 번호: 1 (Uniprot 수탁 번호 P60568-1을 갖는 인간 IL-2의 아미노산 21-153을 포함하는 성숙한 IL-2 단백질)과 관련하여 다음의 돌연변이 세트 중 하나를 포함하는 아미노산을 가질 수 있다: (a) K64R, V69A, 및 Q74P; (b) V69A, Q74P, 및 T101A; (c) V69A, Q74P, 및 I128T; (d) N30D, V69A, Q74P, 및 F103S; (e) K49E, V69A, A73V, 및 K76E; (f) V69A, Q74P, T101A, 및 T133N; (g) N30S, V69A, Q74P, 및 I128A; (h) V69A, Q74P, N88D, 및 S99P; (i) N30S, V69A, Q74P, 및 I128T; (j) K9T, Q11R, K35R, V69A, 및 Q74P; (k) A1T, M46L, K49R, E61D, V69A, 및 H79R; (l) K48E, E68D, N71T, N90H, F103S, 및 I114V; (m) S4P, T10A, Q11R, V69A, Q74P, N88D, 및 T133A; (n) E15K, N30S Y31H, K35R, K48E, V69A, Q74P, 및 I92T; (o) N30S, E68D, V69A, N71A, Q74P, S75P, K76R, 및 N90H; (p) N30S, Y31C, T37A, V69A, A73V, Q74P, H79R, 및 I128T; (q) N26D, N29S, N30S, K54R, E67G, V69A, Q74P, 및 I92T; (r) K8R, Q13R, N26D, N30T, K35R, T37R, V69A, Q74P, 및 I92T; 및 (s) N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D, 및 I89V. 이 접근법은 인터류킨 (예를 들어, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-23), 인터페론 (IFN알파, IFN베타 및 IFN감마를 포함한 IFN), 종양 괴사 인자 (예를 들어, TNF알파, 림프독소), 형질전환 성장 인자 (예를 들어, TGF베타1, TGF베타2, TGF베타3) 및 과립구 대식세포-집락 자극 인자 (GM-CS)를 포함한 다른 사이토카인의 뮤테인을 제조하는 데에도 적용될 수 있다. 예를 들어, 동족 수용체에 대해 원하는 결합 친화성을 갖는 뮤테인이 제조될 수 있다.

[0067] 위에서 언급된 바와 같이, 본 명세서에 개시된 임의의 돌연변이 IL-2 폴리펩타이드는 기재된 서열을 포함할 수 있다; 이들은 또한 기재된 서열로 제한될 수 있고 그렇지 않으면 서열 번호: 1과 동일하다. 더욱이, 본 명세서에 개시된 임의의 돌연변이 IL-2 폴리펩타이드는 위치 125에서 시스테인 잔기를 또 다른 잔기 (예를 들어, 세린)로의 치환을 임의로 포함할 수 있고/있거나 선택적으로 서열 번호: 1의 위치 1에서 알려진 잔기의 결실을 포함할 수 있다.

[0068] IL-2 기반 요법의 치료 지수를 개선하는 또 다른 접근법은 Treg 세포를 최대한으로 활성화하기 위해 분자의 약동학을 최적화하는 것이다. IL-2 작용의 초기 연구는 *시험관내*에서 인간 T 세포 증식의 IL-2 자극이 유효 농도의 IL-2에 최소 5-6시간 노출을 필요로 한다는 것을 입증하였다 (Cantrell, D.A, 등, 1984, Science, 224: 1312-1316). 인간 환자에게 투여했을 때, IL-2는 정맥내 투여의 경우 85분, 피하 투여 3.3시간의 매우 짧은 혈장 반감기를 가진다 (Kirchner, G. I., 등, 1998, Br J Clin Pharmacol. 46:5-10). 그것의 짧은 반감기 때문에, 필요한 기간 동안 T 세포 증식을 자극하는 데 필요한 수준 이상으로 순환하는 IL-2를 유지하는 것은 Treg 세포에 대한 EC50보다 훨씬 높은 피크 IL-2 수준을 초래하거나 빈번한 투여를 필요로 할 높은 용량을 필요로 한다. 이들 높은 IL-2 피크 수준은 IL2Rβ γ 수용체를 활성화할 수 있고 다른 의도하지 않은 또는 역효과, 예를 들어 위에서 언급된 바와 같은 VLS를 가질 수 있다. IL-2 유사체 또는, IL-2보다 더 긴 순환 반감기를 갖는, FcRn 수용체에 결합할 수 있는 도메인에 부착된 IL-2를 갖는 다기능 단백질은 IL-2보다 낮은 용량에서, 그리고 더 낮은 피크 수준으로 특정한 기간 동안 표적 약물 농도를 달성할 수 있다. 따라서 이러한 IL-2 유사체는 Treg 세포를 효과적으로 자극하기 위해 IL-2보다 낮은 용량 또는 덜 빈번한 투여를 필요로 할 것이다. IL-2 약물의 덜 빈번한 피하 투여는 또한 환자에 대해 더 내성일 수 있을 것이다. 이들 특성을 가진 치료제는 임상적으로 개선된 약리학적 효능, 감소된 독성 및 치료에 대한 개선된 환자 순응도로 전환될 것이다. 대안적으로, IL-2 또는 IL-2의 뮤테인 (이하에서, "IL-2^{*}")은 의도된 작용 부위 (예를 들어, 염증 부위)에 선택적으로 표적화될 수 있다. 이 표적화는 절단되어진 IL-2 (또는 뮤테인)의 차단제를 포함하는 투여된 작용제에 도메인의 부가를 포함하는 여러 전략 중 하나 또는 표적화 도메인 또는 두 가지의 조합에 의해 달성될 수 있다.

[0069] 일부 실시형태에서, IL-2^{*} 부분 작용제는 원하는 표적에 따라 더 높거나 더 낮은 친화성으로 결합하도록 맞춤화될 수 있으며; 예를 들어, IL-2^{*}는 다른 수용체가 아닌 수용체 서브유닛 중 하나에 향상된 친화성으로 결합하도록 조작될 수 있다. 전체 작용제 또는 완전한 길항제와 달리 이들 유형의 부분 작용제는 원하지 않는 속성에 대한 임계치를 충족하지 않으면서 원하는 기능적 속성을 유도하는 크기로 신호 속성을 조정하는 기능을 제공한다. 부분 작용제의 차등 활성을 감안할 때, IL-2 변이체의 레퍼토리는 거의 전체 내지 부분 작용제로부터 완전한 길

항 작용에 이르는 훨씬 더 미세한 수준의 독특한 신호전달 활성을 나타내도록 조작될 수 있다.

[0070] 일부 실시형태에서, IL-2*는 IL-2R α 에 대해 변경된 친화성을 갖는다. 일부 실시형태에서, IL-2*는 야생형 IL-2보다 IL-2R α 에 대해 더 높은 친화성을 갖는다. 다른 실시형태에서, IL-2*는 IL-2R β 에 대해 변경된 친화성을 갖는다. 일 실시형태에서, IL-2*는 IL-2R β , 예를 들어 IL-2R β 의 N-말단에 대한 향상된 결합 친화성을 가지며, 이는 IL-2R α 에 대한 기능적 요구사항을 제거한다. 또 다른 실시형태에서, IL-2R β 에 대한 증가된 결합 친화성을 갖지만 IL-2R γ 에 대한 감소된 결합을 나타내고, 이에 의해 IL-2R β γ 이종이량체화 및 신호전달에 결합이 있는 IL-2*가 생성된다.

[0071] 하기에 더 상세히 설명되는 차단 모이어티는 또한 하나 이상의 수용체에 대한 결합 또는 그의 활성화에 유리하도록 사용될 수 있다. 일 실시형태에서, 차단 모이어티는 IL-2R β γ 결합 또는 활성화가 차단되지만 IL-2R α 결합 또는 활성화는 변경되지 않도록 추가된다. 다른 실시형태에서, 차단 모이어티는 IL-2R α 결합 또는 활성화가 감소되도록 추가된다. 또 다른 실시형태에서, 차단 모이어티는 3개의 수용체 모두에 대한 결합 및/또는 그의 활성화가 억제되도록 추가된다. 이 차단은 특정 환경에서 차단 모이어티의 제거에 의해, 예를 들어 하나 이상의 차단 모이어티를 사이토카인에 연결하는 링커의 단백질분해 절단에 의해 경감할 수 있다.

[0072] 다른 사이토카인을 개선하기 위해, 특히 면역자극제로 사용을 위해, 예를 들어 암을 치료하기 위해 유사한 접근법이 적용될 수 있다. 예를 들어, 이 양태에서, 사이토카인 (예를 들어, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23, IFN α 와, IFN β 와 및 IFN γ 와, TNF α 와, 림프독소, TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3, GM-CSF, CXCL10, CCL19, CCL20 및 CCL21의 약동학 및/또는 약력학은 종양에서와 같은 원하는 활성 부위에서, 그러나 바람직하게는 전신적으로가 아닌 부위에서 이펙터 세포 (예를 들어, 효과 T 세포, NK 세포) 및/또는 세포독성 면역 반응 증진 세포 (예를 들어, 수지상 세포 성숙을 유도함)를 최대화하도록 재단될 수 있다.

[0073] 따라서, 적어도 하나의 사이토카인 폴리펩타이드, 예컨대 인터류킨 (예를 들어, IL-2, IL-7, IL-12, IL-15, IL-18, IL-21, IL-23), 인터페론 (IFN α 와, IFN β 와 및 IFN γ 와를 포함한 IFN), 종양 괴사 인자 (예를 들어, TNF α 와, 림프독소), 형질전환 성장 인자 (예를 들어, TGF β 1, TGF β 2, TGF β 3), 케모카인 (예를 들어, CXCL10, CCL19, CCL20, CCL21) 및 과립구 대식세포-콜로니 자극 인자 (GM-CS) 또는 전술한 것의 기능적 단편 또는 유도체를 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 제공된다. 폴리펩타이드는 또한 전형적으로 적어도 하나의 링커 아미노산 서열을 포함하며, 여기서 상기 아미노산 서열은 특정 실시형태에서 내인성 프로테아제에 의해 절단될 수 있다. 일 실시형태에서, 링커는 HSSKLQ (서열 번호: 25), GPLGVRG (서열 번호: 128), IPVSLRSG (서열 번호: 129), VPLSLYSG (서열 번호 130), 또는 SGESPAYTA (서열 번호: 131)를 포함하는 아미노산 서열을 포함한다. 다른 실시형태에서, 키메라 폴리펩타이드는 차단 모이어티, 예를 들어, 인터류킨 폴리펩타이드의 활성을 차단할 수 있는 입체 차단 폴리펩타이드 모이어티를 추가로 함유한다. 예를 들어, 차단 모이어티는 인간 혈청 알부민 (HSA) 결합 도메인 또는 선택적으로 분지형 또는 다중-아암의 폴리에틸렌 글리콜 (PEG)을 포함할 수 있다. 대안적으로, 약학적 조성물은 제1 사이토카인 폴리펩타이드 또는 이의 단편, 및 차단 모이어티, 예를 들어, 입체 차단 폴리펩타이드 모이어티를 포함하며, 여기서 상기 차단 모이어티는 사이토카인 수용체에 대한 사이토카인 폴리펩타이드의 활성을 차단하고, 특정 실시형태에서 상기 차단 모이어티는 프로테아제 절단 가능한 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 사이토카인 활성의 차단 및 감소는 인터류킨 도메인의 N 또는 C 말단에 매우 짧은 링커를 갖는 추가 도메인을 부착함에 의해 간단히 달성된다. 이러한 실시형태에서, 차단제는 차단제를 인터류킨에 묶는 차단 모이어티 또는 짧은 링커의 프로테아제 소화에 의해 완화될 것으로 예상된다. 도메인이 잘리거나 해제되면, 그것은 더 이상 사이토카인 활성의 차단을 달성할 수 없다.

[0074] 약학적 조성물, 예를 들어, 키메라 폴리펩타이드는 동일한 사이토카인 폴리펩타이드 또는 상이한 사이토카인 폴리펩타이드일 수 있는 둘 이상의 사이토카인을 포함할 수 있다. 예를 들어, 둘 이상의 서로 다른 유형의 사이토카인은 상호보완적인 기능을 갖는다. 일부 예에서, 제1 사이토카인은 IL-2이고 제2 사이토카인은 IL-12이다. 일부 실시형태에서, 2개 이상의 서로 다른 유형의 사이토카인 폴리펩타이드 각각은 다른 사이토카인 폴리펩타이드의 활성을 조절하는 활성을 갖는다. 2개의 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 키메라 폴리펩타이드의 일부 예에서, 제1 사이토카인 폴리펩타이드는 T-세포 활성화이고, 제2 사이토카인 폴리펩타이드는 비-T-세포-활성화이다. 2개의 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 키메라 폴리펩타이드의 일부 예에서, 제1 사이토카인은 화학유인제, 예를 들어 CXCL10이고 제2 사이토카인은 면역 세포 활성화제이다.

[0075] 바람직하게는, 본 명세서에 개시된 융합 단백질에 포함된 사이토카인 폴리펩타이드 (기능성 단편을 포함함)는 수용체 결합 친화성 및 특이성 또는 혈청 반감기를 포함하여 자연 발생 사이토카인의 속성을 변경하도록 돌연변

이되거나 조작되지 않는다. 그러나, 예를 들어, 클로닝을 촉진하고 원하는 발현 수준을 달성하기 위해 자연 발생 (야생형을 포함함) 사이토카인으로 부터의 아미노산 서열에서의 변화가 허용될 수 있다.

[0076] **CD25 바인딩**

[0077] CD25 결합은 변형된 IL-2 작제물에서 종종 권장되지 않는다. 대조적으로, 본원에 기재된 IL-2 폴리펩타이드는 바람직하게는 CD25 결합을 피하기 위해 변형되지 않는다. 바람직하게는, 본원에 기재된 IL-2 폴리펩타이드는 CD25에 결합한다. 전형적으로, 본원에 기재된 IL-2 융합 단백질은 CD25 결합을 할 수 있고 차단은 IL-2R 베타 및 감마 (CD122 및 CD132)와의 상호작용에 대한 것이다.

[0078] **차단 모이어티**

[0079] 차단 모이어티는 그 수용체에 결합 및/또는 활성화하는 사이토카인의 능력을 억제하는 임의의 모이어티일 수 있다. 차단 모이어티는 사이토카인에 대한 입체적으로 차단 및/또는 비공유적으로 결합함에 의해 그 수용체에 결합 및/또는 활성화하는 사이토카인의 능력을 억제할 수 있다. 적합한 차단 모이어티의 예는 사이토카인의 동족 수용체의 전장 또는 사이토카인-결합 단편 또는 뮤테인을 포함한다. 사이토카인에 결합하는 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타-유형 나노바디의 가변 도메인 (VHH), dAb 등을 포함하는 항체 및 이의 단편이 또한 사용될 수 있다. 사이토카인에 결합하는 다른 적합한 항원-결합 도메인이 또한 사용될 수 있으며, 항체 결합 및/또는 구조를 모방하는 비-면역글로불린 단백질, 예컨대, 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPin, 파이노머, 쿠니츠 (kunitz) 도메인 펩타이드, 모노바디 및 SpA, GroEL, 피브로넥틴, 리포칼린 및 CTLA4 스캐폴드와 같은 다른 조작된 스캐폴드에 기반한 결합 도메인을 포함한다. 적합한 차단 폴리펩타이드의 추가 예는 그 동족 수용체에 대한 사이토카인의 결합을 입체적으로 억제하거나 차단하는 폴리펩타이드를 포함한다. 유리하게는, 이러한 모이어티는 또한 반감기 연장 요소로서 기능할 수 있다. 예를 들어, PEG와 같은 수용성 중합체에 접합에 의해 변형된 펩타이드는 사이토카인의 그 수용체에 대한 결합을 입체적으로 억제하거나 방지할 수 있다. 긴 혈청 반감기를 갖는 폴리펩타이드 또는 이의 단편, 예컨대 혈청 알부민 (인간 혈청 알부민), 면역글로불린 Fc, 트랜스페린 등뿐만 아니라 이러한 폴리펩타이드의 단편 및 뮤테인이 또한 사용될 수 있다. 예를 들어, HSA, 면역글로불린 또는 트랜스페린과 같은 긴 혈청 반감기를 갖는 단백질 또는 FcRn 또는 트랜스페린 수용체와 같은 원형질막으로 재순환되는 수용체에 결합하는 항체 및 항원-결합 도메인은 또한 특히 이의 항원에 결합할 때 사이토카인을 억제할 수 있다. 이러한 항원-결합 폴리펩타이드의 예는 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타-유형 나노바디의 가변 도메인 (VHH), dAb 등을 포함한다. 사이토카인에 결합하는 다른 적합한 항원-결합 도메인이 또한 사용될 수 있으며, 항체 결합 및/또는 구조를 모방하는 비-면역글로불린 단백질, 예컨대, 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPin, 파이노머, 쿠니츠 도메인 펩타이드, 모노바디 및 SpA, GroEL, 피브로넥틴, 리포칼린 및 CTLA4 스캐폴드와 같은 다른 조작된 스캐폴드에 기반한 결합 도메인을 포함한다.

[0080] 예시적인 예에서, IL-2가 키메라 폴리펩타이드에서 사이토카인인 경우, 차단 모이어티는 IL-2 수용체의 알파 사슬 (IL-2R α) 또는 IL-2 수용체의 베타 (IL-2R β) 또는 감마 사슬 (IL-2R γ), 항-IL-2 단일-도메인 항체 (dAb) 또는 scFv, Fab, 항-CD25 항체 또는 이의 단편, 및 항-HAS dAb 또는 scFv 등의 전체 길이 또는 단편 또는 뮤테인일 수 있다.

[0081] **본 발명의 추가 양태**

[0082] 1. 결합 모이어티에 작동 가능하게 연결된 사이토카인 모이어티를 포함하는 융합 단백질로서, 상기 결합 모이어티는 비-CDR 루프 및 절단 가능한 링커를 포함하며, 여기서 상기 결합 모이어티는 그 수용체에 대해 사이토카인을 결합하는 것 및/또는 사이토카인에 의한 수용체의 활성화를 차폐할 수 있는, 융합 단백질.

[0083] 2. 양태 1에 있어서, 상기 결합 모이어티가 천연 펩타이드, 합성 펩타이드, 조작된 스캐폴드 또는 조작된 벌크 혈청 단백질인, 융합 단백질.

[0084] 3. 양태 1 또는 2에 있어서, 상기 조작된 스캐폴드가 sdAb, scFv, Fab, VHH, 피브로넥틴 III 형 도메인, 면역글로불린-유사 스캐폴드, DARPin, 시스틴 매듭 펩타이드, 리포칼린, 3-나선 번들 스캐폴드, 단백질 G-관련된 알부민-결합 모듈, 또는 DNA 또는 RNA 앵커 스캐폴드를 포함하는, 융합 단백질.

[0085] 4. 양태 1-2 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 벌크 혈청 단백질에 결합할 수 있는, 융합 단백질.

- [0086] 5. 양태 1-3 중 어느 하나에 있어서, 상기 비-CDR 루프가 가변 도메인, 불변 도메인, C1-세트 도메인, C2-세트 도메인, I-도메인, 또는 이의 임의의 조합으로부터 유래된, 융합 단백질.
- [0087] 6. 양태 1-4 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 상보성 결정 영역 (CDR)을 추가로 포함하는, 융합 단백질.
- [0088] 7. 양태 5에 있어서, 상기 결합 모이어티가 벌크 혈청 단백질에 결합할 수 있는, 융합 단백질.
- [0089] 8. 양태 6에 있어서, 상기 벌크 혈청 단백질이 반감기 연장 단백질인, 융합 단백질.
- [0090] 9. 양태 6 또는 7에 있어서, 상기 벌크 혈청 단백질이 알부민, 트랜스페린, 인자 XIII 또는 피브리노겐인, 융합 단백질.
- [0091] 10. 양태 5-8 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR 루프가 벌크 혈청 단백질 또는 면역글로불린 경쇄, 또는 이의 임의의 조합에 특이적인 결합 부위를 제공하는, 융합 단백질.
- [0092] 11. 양태 1-9 중 어느 하나에 있어서, 상기 절단 가능한 링커가 절단 부위를 포함하는, 융합 단백질.
- [0093] 12. 양태 10에 있어서, 상기 절단 부위가 프로테아제에 의해 인식되는, 융합 단백질.
- [0094] 13. 양태 11에 있어서, 상기 결합 모이어티가 사이토카인에 결합되는, 융합 단백질.
- [0095] 14. 양태 11 또는 11에 있어서, 상기 결합 모이어티가 사이토카인에 공유적으로 연결되는, 융합 단백질.
- [0096] 15. 양태 11, 11 또는 14에 있어서, 상기 결합 모이어티는 결합 모이어티와 사이토카인 사이의 특이적 분자간 상호작용을 통해 그 표적에 대한 사이토카인의 결합을 차폐할 수 있는, 융합 단백질.
- [0097] 16. 양태 11-14 중 어느 하나에 있어서, 상기 비-CDR 루프가 사이토카인에 대한 모이어티의 결합에 특이적인 결합 부위를 제공하는, 융합 단백질.
- [0098] 17. 양태 11-15 중 어느 하나에 있어서, 상기 절단 가능한 링커의 절단시, 결합 모이어티가 사이토카인으로부터 분리되고 사이토카인이 그의 표적에 결합하는, 융합 단백질.
- [0099] 18. 양태 1-16 중 어느 하나에 있어서, 상기 사이토카인이 사이토카인 수용체에 결합하는, 융합 단백질.
- [0100] 19. 양태 17에 있어서, 상기 사이토카인 수용체가 I 형 사이토카인 수용체, I 형 IL 수용체, II 형 IL 수용체, 케모카인 수용체 또는 종양 괴사 수용체 수퍼패밀리 수용체를 포함하는, 융합 단백질.
- [0101] 20. 양태 1-18 중 어느 하나에 있어서, 상기 절단 가능한 링커가 절단 부위를 포함하는, 융합 단백질.
- [0102] 21. 양태 20에 있어서, 상기 절단 부위가 프로테아제에 의해 인식되는, 융합 단백질.
- [0103] 22. 양태 21에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테이나아제, 젤라티나아제 또는 아스파라긴 펩타이드 리아제에 의해 인식되는, 융합 단백질.
- [0104] 23. 양태 21에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 K, 카텝신 L, 칼리크레인, hK1, hK10, hK15, 플라스 민, 콜라게나제, IV 형 콜라게나제, 스트로멜리신, 인자 Xa, 키모 트립신-유사 프로테아제, 트립신-유사 프로테아제, 엘라스타제-유사 프로테아제, 서브틸리신-유사 프로테아제, 액티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, 카스파제-3, Mir1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타아제, 레구마인, 플라스맵신, 네넨테신, 메탈로엑소펩티다아제, 메탈로엔도펩티다아제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, ADAM10, ADAM17, ADAM12, 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA), 엔테로키나제, 전립선-특이적 표적 (PSA, hK3), 인터류킨-1 β 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP- α), 디펩티딜 펩티다아제, 또는 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPPIV/CD26), II 형 트랜스멤브레인 세린 프로테아제 (TTSP), 호중구 엘라스타제, 카텝신 G, 프로테이나제 3, 호중구 세린 프로테아제 4, 비만 세포 키마제, 비만 세포 트립타제, 디펩티딜 펩티다아제 및 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPPIV/CD26)에 의해 인식되는, 융합 단백질.
- [0105] 24. 비-CDR 루프, 사이토카인 및 절단 가능한 링커 (L)를 포함하는 결합 모이어티 (M)를 포함하는 조건부로 활성인 결합 단백질로서, 여기서 상기 비-CDR 루프는 사이토카인에 결합할 수 있고, 상기 결합 모이어티는 사이토카인의 그 수용체에 대한 결합을 억제하고/하거나 사이토카인에 의한 수용체의 활성화를 억제할 수 있는, 조건

부로 활성인 결합 단백질.

- [0106] 25. 양태 24에 있어서, 상기 결합 모이어티는 반감기 연장 단백질에 결합할 수 있는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0107] 26. 양태 24 또는 25에 있어서, 상기 결합 모이어티가 천연 펩타이드, 합성 펩타이드, 조작된 스캐폴드 또는 조작된 혈청 벌크 단백질인, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0108] 27. 양태 26에 있어서, 상기 조작된 스캐폴드가 sdAb, scFv, Fab, VHH, 피브로넥틴 III 형 도메인, 면역글로불린-유사 스캐폴드, DARPIn, 시스틴 매듭 펩타이드, 리포칼린, 3-나선 번들 스캐폴드, 단백질 G-관련된 알부민-결합 모듈 또는 DNA 또는 RNA 앵커 스캐폴드를 포함하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0109] 28. 양태 24-27 중 어느 하나에 있어서, 상기 비-CDR-루프는 가변 도메인, 불변 도메인, C1-세트 도메인, C2-세트 도메인, I-도메인, 또는 이의 임의의 조합으로부터의 것인, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0110] 29. 양태 24-28 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 상보성 결정 영역 (CDR)을 추가로 포함하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0111] 30. 양태 24-29 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 벌크 혈청 단백질에 특이적인 결합 부위를 포함하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0112] 31. 양태 30에 있어서, 상기 벌크 혈청 단백질이 알부민, 트랜스페린, 인자 XIII 또는 피브리노겐인, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0113] 32. 양태 29-31 중 어느 하나에 있어서, 상기 CDR이 벌크 혈청 단백질 또는 면역글로불린 경쇄, 또는 이의 임의의 조합에 특이적인 결합 부위를 제공하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0114] 33. 양태 29-32 중 어느 하나에 있어서, 상기 결합 모이어티가 결합 모이어티와 사이토카인 사이의 특이적 분자간 상호작용을 통해 사이토카인의 그 표적에 대한 결합을 차별할 수 있는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0115] 34. 양태 29-33 중 어느 하나에 있어서, 상기 비-CDR 루프가 사이토카인에 대한 결합 모이어티의 결합에 특이적인 결합 부위를 제공하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0116] 35. 양태 24-34 중 어느 하나에 있어서, 상기 사이토카인이 사이토카인 수용체에 결합하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0117] 36. 양태 35에 있어서, 상기 사이토카인 수용체가 I 형 사이토카인 수용체, I 형 IL 수용체, II 형 IL 수용체, 케모카인 수용체 또는 종양 괴사 수용체 수퍼패밀리 수용체를 포함하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0118] 37. 양태 24-36에 있어서, 상기 절단 가능한 링커가 절단 부위를 포함하는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0119] 38. 양태 37에 있어서, 상기 절단 부위가 프로테아제에 의해 인식되는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0120] 39. 양태 38에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르트레이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테이나아제, 젤라티나아제, 또는 아스파라긴 펩타이드 리아제에 의해 인식되는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0121] 40. 양태 38에 있어서, 상기 프로테아제 절단 부위가 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 K, 카텝신 L, 칼리크레인, hK1, hK10, hK15, 플라스 민, 콜라게나제, IV 형 콜라게나제, 스트로멜리신, 인자 Xa, 키모 트립신-유사 프로테아제, 트립신-유사 프로테아제, 엘라스타제-유사 프로테아제, 서브틸리신-유사 프로테아제, 액티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, 카스파제-3, Mir1-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 마트립타아제, 레구마인, 플라스맵신, 네네펜신, 메탈로엑소펩티다아제, 메탈로엔도펩티다아제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP10, MMP11, MMP12, MMP13, MMP14, ADAM10, ADAM17, ADAM12, 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA), 엔테로키나제, 전립선-특이적 표적 (PSA, hK3), 인터류킨-1 β 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP- α), 디펩티딜 펩티다아제, 또는 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPPIV/CD26), II 형 트랜스메브레인 세린 프로테아제 (TTSP), 호중구 엘라스타제, 카텝신 G, 프로테이나아제 3, 호중구 세린 프로테아제 4, 비만 세포 키마제, 비만 세포 트립타제, 디펩티딜 펩티다아제 및 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPPIV/CD26)에 의해 인식되는, 조건부로 활성인 결합 단백질.
- [0122] 41. 양태 24에 있어서, 상기 결합 모이어티에 결합된 반감기 연장 도메인을 추가로 포함하고, 여기서 상기 반감기 연장 도메인은 결합 단백질에 안전 스위치를 제공하고, 링커의 절단시 결합 단백질은 사이토카인으로부터 절

합 부분 및 반감기 연장 도메인의 분리에 의해 활성화되고, 이에 의해 결합 단백질은 안전 스위치로부터 분리되는, 조건부로 활성화된 결합 단백질.

[0123] 42. 양태 41에 있어서, 상기 링커의 절단이 종양 미세환경에 있는, 조건부로 활성화된 결합 단백질.

[0124] 43. 결합 모이어티 내의 비-CDR 루프를 통해 사이토카인에 결합하는 결합 모이어티를 포함하는 조건부로 활성화된 결합 단백질로서, 상기 결합 모이어티는 반감기 연장 도메인에 추가로 연결되고 절단 가능한 링커를 포함하며, 여기서 상기 결합 단백질은 링커의 절단에 의해 그 활성화 이전에 연장된 반감기를 가지고, 활성화시 결합 모이어티 및 반감기 연장 도메인은 사이토카인으로부터 분리되고, 여기서 그 활성화된 상태에서 결합 단백질은 연장된 반감기를 갖지 않는, 조건부로 활성화된 결합 단백질.

[0125] 44. 양태 43에 있어서, 상기 링커의 절단이 종양 미세환경에 있는, 조건부로 활성화된 결합 단백질.

[0126] 생체내 반감기 연장 요소

[0127] 바람직하게는, 키메라 폴리펩타이드는 생체내 반감기 연장 요소를 포함한다. 자연적으로 짧은 반감기를 가진 치료 분자의 생체내 반감기를 증가시키면 효과를 희생하지 않고 더 수용 가능하고 관리 가능한 복용 요법이 가능하다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, "반감기 연장 요소"는 생체내 반감기를 증가시키고, 예를 들어 (예를 들어, 신장 여과 컷오프 이상이 되도록) 그 크기, 형상, 유체역학적 반경, 전하, 또는 흡수, 생체분포, 신진대사 및 제거의 매개변수를 변경함에 의해 pK를 개선하는 키메라 폴리펩타이드의 일부이다. 폴리펩타이드의 pK를 개선하는 예시적인 방법은 내피 세포 상의 FcRn 수용체 및 트랜스페린 수용체와 같은 리소솜에서 분해되기 보다는 세포의 원형질막으로 재순환되는 수용체에 결합하는 폴리펩타이드 사슬에서 요소의 발현에 의하는 것이다. 세 유형의 단백질, 예를 들어 인간 IgG, HSA (또는 단편) 및 트랜스페린은 단지 그 크기만으로 예측되는 것보다 인간 혈청에서 훨씬 더 오래 지속하며, 이는 리소솜에서 분해되기보다 재활용되는 수용체에 결합하는 이의 능력의 기능이다. FcRn 결합을 유지하는 이들 단백질 또는 이들의 단편은 일상적으로 다른 폴리펩타이드에 연결되어 이의 혈청 반감기를 연장한다. 일 실시형태에서, 반감기 연장 요소는 인간 혈청 알부민 (HSA) 결합 도메인이다. HSA (서열 번호: 2)는 또한 약학적 조성물에 직접 결합되거나 짧은 링커를 통해 결합될 수 있다. HSA의 단편이 또한 사용될 수 있다. HSA 및 이의 단편은 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소 둘 모두로 기능할 수 있다. 인간 IgG 및 Fc 단편이 또한 유사한 기능을 수행할 수 있다.

[0128] 혈청 반감기 연장 요소는 또한 혈청 알부민, 트랜스페린 등과 같이 긴 혈청 반감기를 갖는 단백질에 결합하는 항원-결합 폴리펩타이드일 수 있다. 이러한 폴리펩타이드의 예는 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타-유형 나노바디의 가변 도메인 (VHH), dAb 등을 포함하는 항체 및 이의 단편을 포함한다. 다른 적합한 항원-결합 도메인은 항체 결합 및/또는 구조를 모방하는 비-면역글로불린 단백질, 예컨대, 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPin, 파이노머, 쿠니츠 도메인 펩타이드, 모노바디 및 SpA, GroEL, 피브로넥틴, 리포칼린 및 CTLA4 스캐폴드와 같은 다른 조작된 스캐폴드에 기반한 결합 도메인을 포함한다. 항원-결합 폴리펩타이드의 추가 예는 원하는 수용체에 대한 리간드, 수용체의 리간드-결합 부분, 렉틴 및 하나 이상의 표적 항원에 결합하거나 연계하는 펩타이드를 포함한다.

[0129] 일부 바람직한 혈청-반감기 연장 요소는 상보성 결정 영역 (CDR) 및 임의로 비-CDR 루프를 포함하는 폴리펩타이드이다. 유리하게는, 이러한 혈청 반감기 연장 요소는 사이토카인의 혈청 반감기를 연장할 수 있고, 또한 사이토카인의 억제제로서 (예를 들어, 입체 차단, 비-공유 상호작용 또는 이의 조합을 통해) 및/또는 표적화 도메인으로서 기능할 수 있다. 일부 예에서, 혈청 반감기 연장 요소는 항체 구조 및/또는 결합 활성을 모방하는 면역글로불린 분자 (Ig 분자) 또는 조작된 단백질 스캐폴드로부터 유래된 도메인이다. Ig는 임의의 클래스 또는 서브클래스 (IgG1, IgG2, IgG3, IgG4, IgA, IgE, IgM 등)일 수 있다. Ig 분자의 폴리펩타이드 사슬은 루프에 의해 연결된 일련의 평행 베타 가닥으로 접힌다. 가변 영역에서, 루프 중 3개는 분자의 항원 결합 특이성을 결정하는 "상보성 결정 영역"(CDR)을 구성한다. IgG 분자는 디설파이드 결합에 의해 상호-연결된 적어도 2개의 중쇄 (H) 및 2개의 경쇄 (L) 또는 이의 항원 결합 단편을 포함한다. 각각의 중쇄는 중쇄 가변 영역 (본 명세서에서 VH로 약칭됨) 및 중쇄 불변 영역으로 구성된다. 중쇄 불변 영역은 CH1, CH2 및 CH3인, 세 도메인으로 구성된다. 각 경쇄는 경쇄 가변 영역 (본 명세서에서 VL로 약칭됨) 및 경쇄 불변 영역으로 구성된다. 경쇄 불변 영역은 하나의 도메인 CL로 구성된다. VH 및 VL 영역은, 프레임워크 영역 (FR)으로 불리는, 더 보존된 영역이 산재되어 있는, 서열이 초가변성이고/이거나 항원 인식에 관여하고/하거나 통상적으로 구조적으로 정의된 루프를 형성하는, 상보성 결정 영역 (CDR)이라고 하는 초가변성의 영역으로 더 세분될 수 있다. 각 VH 및 VL은 아미노-말단에서 카르복시-말단까지 다음의 순서로 배열된 3개의 CDR과 4개의 FR로 구성된다: FR1, CDR1, FR2, CDR2, FR3,

CDR3, FR4. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, FR1, FR2, FR3 및 FR4의 아미노산 서열의 적어도 일부 또는 전부는 본 명세서에 기재된 결합 모이어티의 "비-CDR 루프"의 일부이다. 도 5에 도시된 바와 같이, 면역글로불린 분자의 가변 도메인에는 2개의 시트로 배열된 여러 베타 가닥이 있다. 경쇄 및 중쇄 면역글로불린 사슬의 가변 도메인은 3개의 초가변성 루프 또는 상보성 결정 영역 (CDR)을 함유한다. V 도메인의 3개 CDR (CDR1, CDR2, CDR3)은 베타 배럴의 한쪽 말단에 클러스터된다. CDR은 면역글로불린 접합의 베타 가닥 B-C, C'-C" 및 F-G를 연결하는 루프이고, 반면 면역글로불린 접합의 베타 가닥 AB, CC', C"-D 및 E-F를 연결하는 하단 루프 및 면역글로불린 접합의 D-E 가닥을 연결하는 상부 루프는 비-CDR 루프이다. 본 개시내용의 일부 실시형태에서, CH1, CH2 또는 CH3인, 불변 도메인의 적어도 일부 아미노산 잔기는 본 명세서에 기재된 결합 모이어티의 "비-CDR 루프"의 일부이다. 비-CDR 루프는 일부 실시형태에서 Ig 또는 Ig-유사 분자의 C1-세트 도메인의 AB, CD, EF 및 DE 루프; Ig 또는 Ig-유사 분자의 C2-세트 도메인의 AB, CC', EF, FG, BC 및 EC' 루프; Ig 또는 Ig-유사 분자의 I(중간)-세트 도메인의 DE, BD, GF, A(A1A2)B 및 EF 루프 중 하나 이상을 포함한다.

[0130] 가변 도메인 내에서, CDR은 항원 인식 및 결합을 담당하는 것으로 여겨지고 반면 FR 잔기는 CDR에 대한 스캐폴드로 간주된다. 그러나, 특정 경우에 일부 FR 잔기는 항원 인식 및 결합에 중요한 역할을 한다. Ag 결합에 영향을 미치는 프레임워크 영역 잔기는 두 범주로 나뉜다. 첫 번째는 항원과 접촉하는 FR 잔기이고, 따라서 결합-부위의 일부이고 이들 잔기 중 일부는 서열상 CDR에 가깝다. 다른 잔기는 서열상 CDR에서 멀리 떨어져 있는 것이지만, 분자의 3-차원 구조에서 근접한 것, 예를 들어 중쇄에서의 루프이다. 혈청 반감기 연장 도메인 (예를 들어, CDR을 포함하는 도메인)은 적어도 하나의 비-CDR 루프를 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, 비-CDR 루프는 사이토카인, 벌크 혈청 단백질 또는 다른 표적 항원에 결합하기 위한 결합 부위를 제공한다.

[0131] CDR을 함유하는 것에 추가하여 또는 대안적으로, 혈청 반감기 연장 요소는 비-CDR 루프를 포함한다. 일부 실시형태에서, 비-CDR 루프는 원하는 표적 항원, 예컨대 벌크 혈청 단백질 예컨대 알부민, 또는 사이토카인 모이어티 또는 다른 표적 항원에 특이적인 항원 결합 부위를 생성하도록 변형된다. 비-CDR 루프를 변형시키기 위해 다양한 기술, 예를 들어 부위-지정 돌연변이 유발, 무작위 돌연변이 유발, 비-CDR 루프 아미노산 서열에 대해 외래인 적어도 하나의 아미노산의 삽입, 아미노산 치환을 위해 사용될 수 있다는 것이 고려된다. 항원 펩타이드는 일부 예에서 비-CDR 루프에 삽입된다. 일부 예에서, 항원성 펩타이드는 비-CDR 루프를 대체한다. 항원 결합 부위를 생성하기 위한 변형은 경우에 따라 단지 하나의 비-CDR 루프에만 있다. 다른 경우에, 하나 초과개의 비-CDR 루프가 변형된다. 예를 들어, 변형은 도 5에 도시된 비-CDR 루프 중 임의의 하나, 즉 AB, CC', C"D, EF 및 D-E에 있다. 어떤 경우에는 변형이 DE 루프에 있다. 다른 경우에 변형은 AB, CC', C"-D, E-F 루프의 4개 모두에 있다.

[0132] 일부 예에서, 혈청 반감기 연장 요소는 이중 결합 특이성을 가지고 벌크 혈청 단백질, 예컨대 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 CDR 및 사이토카인 도메인에 특이적으로 결합하고 차단하는 비-CDR 루프를 함유한다. 다른 예에서, 혈청 반감기 연장 요소는 표적 항원, 예컨대 사이토카인 도메인 또는 다른 표적 항원에 특이적으로 결합하는 CDR, 및 벌크 혈청 단백질, 예컨대 혈청 알부민에 특이적으로 결합하는 비-CDR 루프를 함유한다. 바람직하게는, 혈청 반감기 연장 요소는 사이토카인 도메인이 동족 사이토카인 수용체에, 예를 들어 입체 흡장을 통해, 특정 분자간 상호작용을 통해, 또는 둘의 조합을 통해 결합하는 것을 억제한다.

[0133] 일부 실시형태에서, 혈청 반감기 연장 요소는 사이토카인에 직접 비공유적으로 결합하고 그의 활성을 억제한다.

[0134] 특정 예에서, 결합 모이어티는 AB, CC', C" D 및 E-F 루프 중 하나 이상을 통해 사이토카인에 결합하고 BC, C'C" 및 FG 루프 중 하나 이상을 통해 알부민과 같은 벌크 혈청 단백질에 결합한다. 특정 예에서, 결합 모이어티는 AB, CC', C" D 또는 EF 루프를 통해 알부민과 같은 벌크 혈청 단백질에 결합하고 그 BC, C'C" 또는 FG 루프를 통해 사이토카인에 결합한다. 특정 예에서, 결합 모이어티는 그 AB, CC', C" D 및 EF 루프를 통해 알부민과 같은 벌크 혈청 단백질에 결합하고 그 BC, C'C" 및 FG 루프를 통해 사이토카인에 결합된다. 특정 예에서, 결합 모이어티는 AB, CC', C" D 및 E-F 루프 중 하나 이상을 통해 알부민과 같은 벌크 혈청 단백질에 결합하고 BC, C'C" 및 FG 루프 중 하나 이상을 통해 사이토카인에 결합한다.

[0135] 결합 모이어티는 임의의 종류의 폴리펩타이드이다. 예를 들어, 특정 경우에 결합 모이어티는 천연 펩타이드, 합성 펩타이드 또는 피브로넥틴 스캐폴드 또는 조작된 벌크 혈청 단백질이다. 벌크 혈청 단백질은, 예를 들어 알부민, 피브리노겐 또는 글로불린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 결합 모이어티는 조작된 스캐폴드이다. 조작된 스캐폴드는 예를 들어 sdAb, scFv, Fab, VHH, 피브로넥틴 III 형 도메인, 면역글로불린-유사 스캐폴드 (Halaby 등, 1999. Prot Eng 12(7):563-571에서 제안된 바와 같음), DARPin, 시스템 매듭 펩타이드, 리포칼린, 3-나선 번들 스캐폴드, 단백질 G-관련된 알부민-결합 모듈, 또는 DNA 또는 RNA 앵커 스캐폴드를 포함한다.

- [0136] 일부 경우에, 혈청 반감기 연장 요소는 그것의 비-CDR 루프를 통해 사이토카인 도메인에 결합하고 사이토카인 도메인은 본 명세서에 기재된 바와 같이 표적화 도메인에 추가로 연결된다. 일부 경우에, 혈청 반감기 연장 요소는 벌크 혈청 단백질에 대한 결합 부위를 포함한다. 일부 실시형태에서, CDR은 벌크 혈청 단백질에 대한 결합 부위를 제공한다. 벌크 혈청 단백질은 일부 예에서 글로불린, 알부민, 트랜스페린, IgG1, IgG2, IgG4, IgG3, IgA 단량체, 인자 XIII, 피브리노겐, IgE 또는 오량체 IgM이다. 일부 실시형태에서, CDR은 Igκ 유리 경쇄 또는 Igλ 유리 경쇄와 같은 면역글로불린 경쇄에 대한 결합 부위를 형성한다.
- [0137] 하나의 예시적인 조건부로 활성인 단백질이 도 6에 도시되어 있다. 예시된 예에서, 혈청 알부민 결합 도메인 (예를 들어, dAb)에서 비-CDR 루프는 사이토카인 IL-2에 대한 결합 부위를 형성할 수 있다. 이 예에서, 혈청 알부민에 대한 결합 부위는 혈청 알부민 결합 도메인의 CDR에 의해 형성될 수 있다.
- [0138] 혈청 반감기 연장 요소는 단일클론 항체, 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체로부터의 도메인을 포함하지만 이에 제한되지 않는 임의의 유형의 결합 도메인일 수 있다. 일부 실시형태에서, 결합 모이어티는 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타 유래의 나노바디의 가변 도메인 (VHH)이다. 다른 실시형태에서, 결합 모이어티는 비-Ig 결합 도메인, 즉 항체 모방체, 예컨대 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPin, 피노머, 쿠니츠 도메인 펩타이드 및 모노바디이다.
- [0139] 다른 실시형태에서, 혈청 반감기 연장 요소는 수용성 중합체 또는 PEG와 같은 수용성 중합체에 접합된 펩타이드 일 수 있다. 본 명세서에 사용된 바와 같은 "PEG," "폴리에틸렌 글리콜" 및 "폴리(에틸렌 글리콜)"은 상호교환 가능하며 임의의 비펩타이드성 수용성 폴리(에틸렌 옥사이드)를 포괄한다. 용어 "PEG"는 또한 $-OCH_2CH_2-$ 반복 서브유닛의 대부분, 즉 50% 초과를 함유하는 중합체를 의미한다. 특정 형태와 관련하여, PEG는 아래에서 자세히 기술되는 "분지형", "선형", "분기형", "다작용성" 등과 같은 구조 또는 기하 구조뿐만 아니라 임의의 다양한 분자량을 가질 수 있다. PEG는 특정 구조로 제한되지 않고 선형 (예를 들어, 말단 캡핑된, 예를 들어, 알콕시 PEG 또는 이작용성 PEG), 분지형 또는 다중-아암 (예를 들어, 분기형 PEG 또는 폴리올 코어에 부착된 PEG), 수 지상 (또는 별) 아키텍처일 수 있고, 각각 하나 이상의 분해 가능한 연결이 있거나 없다. 더욱이, PEG의 내부 구조는 임의의 수의 상이한 반복 패턴으로 조직화될 수 있고 단일 중합체, 교호 공중합체, 랜덤 공중합체, 블록 공중합체, 교호 삼중합체, 랜덤 삼중합체 및 블록 삼중합체로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. PEG는 임의의 적절한 방법을 통해 폴리펩타이드 및 펩타이드에 접합될 수 있다. 전형적으로 N-하이드록시숙신아미드 에스테르 PEG와 같은 반응성 PEG 유도체는 아민, 설프하이드릴, 카르복실산 또는 하이드록실 작용기 예컨대 시스테인, 라이신, 아스파라긴, 글루타민, 테오닌, 티로신, 세린, 아스파르트산 및 글루탐산을 함유하는 측쇄가 있는 아미노산을 포함하는 펩타이드 또는 폴리펩타이드와 반응한다.
- [0140] 표적화 및 보존 도메인
- [0141] 특정 적용의 경우, 작제물이 신체의 원하는 위치에 존재하는 시간의 양을 최대화하는 것이 바람직할 수 있다. 이것은 키메라 폴리펩타이드 (융합 단백질)에 하나의 추가 도메인을 포함하여 신체 내에서 그 움직임에 영향을 미침에 의해 달성될 수 있다. 예를 들어, 키메라 핵산은 폴리펩타이드를 체내 위치, 예를 들어 종양 세포 또는 염증의 부위로 향하게 하는 도메인을 인코딩할 수 있으며; 이 도메인은 "표적화 도메인"으로 지칭되고/되거나 신체의 한 위치, 예를 들어 종양 세포 또는 염증의 부위에 폴리펩타이드를 보유하는 도메인을 인코딩하며; 이 도메인을 "보존 도메인"이라 지칭한다. 일부 실시형태에서 도메인은 표적화 및 보유 도메인 둘 모두로서 기능할 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인 및/또는 보유 도메인은 프로테아제-풍부 환경에 특이적이다. 일부 실시형태에서, 인코딩된 표적화 도메인 및/또는 보유 도메인은 조절 T 세포 (Treg)에 대해 특이적이며, 예를 들어 CCR4 또는 CD39 수용체를 표적화한다. 다른 적합한 표적화 및/또는 보유 도메인은 염증화된 조직에서 과발현되는 동족 리간드를 갖는 것들, 예를 들어 IL-1 수용체 또는 IL-6 수용체를 포함한다. 다른 실시형태에서, 적합한 표적화 및/또는 보유 도메인은 종양 조직에서 과발현되는 동족 리간드를 갖는 것들, 예를 들어 Epcam, CEA 또는 메조텔린을 포함한다. 일부 실시형태에서, 표적화 도메인은 (예를 들어, 염증 또는 암 특이적 프로테아제에 의해) 작용 부위에서 절단되는 링커를 통해 인터류킨에 연결되어 원하는 부위에서 인터류킨 전체 활성을 방출한다. 일부 실시형태에서, 표적화 및/또는 보유 도메인은 (예를 들어, 염증 또는 암 특이적 프로테아제에 의해) 작용 부위에서 절단되지 않는 링커를 통해 인터류킨에 연결되어, 사이토카인이 원하는 부위에 남아있게 한다.
- [0142] 선택된 항원은 일부 경우에 병든 세포 또는 조직, 예를 들어 종양 또는 암 세포의 표면 상에서 발현된다. 종양 표적화 및 유지에 유용한 항원은 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FOLR1 및 CEA를 포함하지만 이에 제한되

지 않는다. 본 명세서에 개시된 약학적 조성물은 또한 병든 세포 또는 조직에서 발현되는 것으로 알려진 2개의 상이한 표적 항원에 결합하는 2개의 표적화 및/또는 보유 도메인을 포함하는 단백질을 포함한다. 항원 결합 도메인의 예시적인 쌍은 EGFR/CEA, EpCAM/CEA 및 HER-2/HER-3을 포함하지만 이에 제한되지 않는다.

[0143] 적합한 표적화 및/또는 보유 도메인은 다클론 항체, 재조합 항체, 인간 항체, 인간화된 항체, 단일 사슬 가변 단편 (scFv), 단일-도메인 항체 예컨대 중쇄 가변 도메인 (VH), 경쇄 가변 도메인 (VL) 및 낙타-유형 나노바디의 가변 도메인 (VHH), dAb 등을 포함하는 항체 및 그의 단편과 같은 항원-결합 도메인을 포함한다. 다른 적합한 항원-결합 도메인은 항체 결합 및/또는 구조를 모방하는 비-면역글로불린 단백질, 예컨대 안티칼린, 아필린, 아피바디 분자, 아피머, 아피틴, 알파바디, 아비머, DARPIn, 피노머, 쿠니즈 도메인 펩타이드, 모노바디 및 다른 조작된 스캐폴드를 기반으로 한 결합 도메인 예컨대 SpA, GroEL, 피브로넥틴, 리포칼린 및 CTLA4 스캐폴드를 포함한다. 항원-결합 폴리펩타이드의 추가 예는 원하는 수용체에 대한 리간드, 수용체의 리간드-결합 부분, 렉틴 및 하나 이상의 표적 항원에 결합하거나 연관되는 펩타이드를 포함한다.

[0144] 일부 실시형태에서, 표적화 및/또는 보유 도메인은 세포 표면 분자에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 및/또는 보유 도메인은 종양 항원에 특이적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 섬유모세포 활성화 단백질 알파 (FAPa), 영양모세포 당단백질 (5T4), 종양-관련 칼슘 신호 전환자 2 (Trop2), 피브로넥틴 EDB (EDB-FN), 피브로넥틴 EIIIB 도메인, CGS-2, EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, CEA 및 FOLR1 중 적어도 하나로부터 선택된 종양 항원에 특이적으로 그리고 독립적으로 결합한다. 일부 실시형태에서, 표적화 폴리펩타이드는 2개의 상이한 항원에 특이적으로 그리고 독립적으로 결합하고, 여기서 항원 중 적어도 하나는 섬유모세포 활성화 단백질 알파 (FAPa), 영양모세포 당단백질 (5T4), 종양-관련 칼슘 신호 전환기 2 (Trop2), 피브로넥틴 EDB (EDB-FN), 피브로넥틴 EIIIB 도메인, CGS-2, EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, cMet, CEA 및 FOLR1로부터 선택된 종양 항원이다.

[0145] 표적화 및/또는 보유 항원은 종양 세포에서 발현되는 종양 항원일 수 있다. 종양 항원은 당업계에 잘 알려져 있고, 예를 들어 EpCAM, EGFR, HER-2, HER-3, c-Met, FOLR1, PSMA, CD38, BCMA 및 CEA, 5T4, AFP, B7-H3, 카르헤린-6, CAIX, CD117, CD123, CD138, CD166, CD19, CD20, CD205, CD22, CD30, CD33, CD352, CD37, CD44, CD52, CD56, CD70, CD71, CD74, CD79b, DLL3, EphA2, FAP, FGFR2, FGFR3, GPC3, gpA33, FLT-3, gpNMB, HPV-16 E6, HPV-16 E7, ITGA2, ITGA3, SLC39A6, MAGE, 메조텔린, Muc1, Muc16, NaPi2b, Nectin-4, P-카드헤린, NY-ESO-1, PRLR, PSCA, PTK7, ROR1, SLC44A4, SLTRK5, SLTRK6, STEAP1, TIM1, Trop2, WT1을 포함한다.

[0146] 표적화 및/또는 보유 항원은 면역 체크포인트 단백질일 수 있다. 면역 체크포인트 단백질의 예는 CD27, CD137, 2B4, TIGIT, CD155, ICOS, HVEM, CD40L, LIGHT, TIM-1, OX40, DNAM-1, PD-L1, PD1, PD-L2, CTLA-4, CD8, CD40, CEACAM1, CD48, CD70, A2AR, CD39, CD73, B7-H3, B7-H4, BTLA, IDO1, IDO2, TDO, KIR, LAG-3, TIM-3, 또는 VISTA를 포함하나 이에 제한되지 않는다.

[0147] 표적화 및/또는 보유 항원은 단백질, 지질 또는 다당류와 같은 세포 표면 분자일 수 있다. 일부 실시형태에서, 표적화 및/또는 보유 항원은 종양 세포, 바이러스 감염 세포, 박테리아 감염 세포, 손상된 적혈구, 동맥 플라크 세포, 염증 또는 섬유성 조직 세포이다. 표적화 및/또는 보유 항원은 면역 반응 조절제를 포함할 수 있다. 면역 반응 조절제의 예는 과립구-대식세포 콜로니 자극 인자 (GM-CSF), 대식세포 콜로니 자극 인자 (M-CSF), 과립구 콜로니 자극 인자 (G-CSF), 인터류킨 2 (IL-2), 인터류킨 3 (IL-3), 인터류킨 12 (IL-12), 인터류킨 15 (IL-15), B7-1 (CD80), B7-2 (CD86), GITRL, CD3 또는 GITR을 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0148] 표적화 및/또는 보유 항원은 사이토카인 수용체일 수 있다. 사이토카인 수용체의 예는 GM-CSF 수용체, G-CSF 수용체, 유형 I IL 수용체, Epo 수용체, LIF 수용체, CNTF 수용체, TPO 수용체와 같은 유형 I 사이토카인 수용체; IFN-알파 수용체 (IFNAR1, IFNAR2), IFN-베타 수용체, IFN-감마 수용체 (IFNGR1, IFNGR2), II 형 IL 수용체와 같은 II 형 사이토카인 수용체; CC 케모카인 수용체, CXC 케모카인 수용체, CX3C 케모카인 수용체, XC 케모카인 수용체와 같은 케모카인 수용체; TNFRSF5/CD40, TNFRSF8/CD30, TNFRSF7/CD27, TNFRSF1A/TNFR1/CD120a, TNFRSF1B / TNFR2 / CD120b와 같은 종양 괴사 수용체 슈퍼패밀리 수용체; TGF-베타 수용체 1, TGF-베타 수용체 2와 같은 TGF-베타 수용체; IL-1 수용체, CSF-1R, PDGFR (PDGFRA, PDGFRB), SCFR과 같은 Ig 슈퍼패밀리 수용체를 포함하나 이에 제한되지는 않는다.

[0149] 링커

[0150] 상기 언급된 바와 같이, 약학적 조성물은 하나 이상의 링커 서열을 포함한다. 링커 서열은, 예를 들어, 차단 모이어티가 사이토카인 폴리펩타이드의 활성을 억제할 수 있도록 폴리펩타이드 사이에 유연성을 제공하는 역할을

한다. 링커 서열은 사이토카인 폴리펩타이드, 혈청 반감기 연장 요소 및/또는 차단 모이어티 중 임의의 것 또는 전부 사이에 위치될 수 있다. 본 명세서에 기재된 바와 같이 링커 중 적어도 하나는 프로테아제 절단 가능하고, (하나 이상의) 원하는 프로테아제에 대한 (하나 이상의) 절단 부위를 함유한다. 바람직하게는, 원하는 프로테아제는 원하는 사이토카인 활성 부위 (예를 들어, 중앙 미세환경)에서 풍부화되거나 선택적으로 발현된다. 따라서, 융합 단백질은 원하는 사이토카인 활성 부위에서 우선적으로 또는 선택적으로 절단된다.

[0151] 적합한 링커는 1 아미노산 (예를 들어, Gly) 내지 20 아미노산, 2 아미노산 내지 15 아미노산, 4 아미노산 내지 10 아미노산, 아미노산 내지 9 아미노산, 6 아미노산 내지 8 아미노산, 또는 7 아미노산 내지 8 아미노산을 포함할 수 있고, 그리고 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60 아미노산일 수 있다.

[0152] 약학적 조성물의 성분의 배향은 주로 디자인 선택의 문제이고 다중 배향이 가능하고 모두 본 개시내용에 포괄되도록 의도된다는 것이 인식된다. 예를 들어, 차단 모이어티는 사이토카인 폴리펩타이드에 대해 C-말단으로 또는 N-말단으로 위치될 수 있다.

[0153] 병든 세포 또는 조직과 연관된 것으로 알려진 프로테아제는 세린 프로테아제, 시스테인 프로테아제, 아스파르테이트 프로테아제, 트레오닌 프로테아제, 글루탐산 프로테아제, 메탈로프로테아제, 아스파라긴 펩타이드 리아제, 혈청 프로테아제, 카텝신, 카텝신 B, 카텝신 C, 카텝신 D, 카텝신 E, 카텝신 K, 카텝신 L, 칼리크레인, hK1, hK10, hK15, 플라스민, 콜라게나제, IV 형 콜라게나제, 스트로멜리신, 인자 Xa, 키모트립신-유사 프로테아제, 트립신-유사 프로테아제, 엘라스타제-유사 프로테아제, 서브틸리 신-유사 프로테아제, 액티니다인, 브로멜라인, 칼파인, 카스파제, 카스파제-3, Mirl-CP, 파파인, HIV-1 프로테아제, HSV 프로테아제, CMV 프로테아제, 키모신, 레닌, 펩신, 매트립타제, 레구마인, 플라스맵신, 네펜테신, 메탈로엑소펩티다아제, 메탈로엔도펩티다아제, 매트릭스 메탈로프로테아제 (MMP), MMP1, MMP2, MMP3, MMP8, MMP9, MMP13, MMP11, MMP14, 유로키나제 플라스미노겐 활성화제 (uPA), 엔테로키나제, 전립선-특이적 항원 (PSA, hK3), 인터류킨-1 β 전환 효소, 트롬빈, FAP (FAP-a), 디펩티딜 펩티다아제, 메프린, 그랜자임 및 디펩티딜 펩티다아제 IV (DPP-IV/CD26)를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다. 본 명세서에 제공된 키메라 핵산 서열에 의해 인코딩된 아미노산 서열을 절단할 수 있는 프로테아제는 예를 들어 전립선 특이적 항원 (PSA), 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP), A 디스티그린 및 메탈로프로테이나제 (ADAM), 플라스미노겐 활성화제, 카텝신, 카스파제, 중앙 세포 표면 프로테아제 및 엘라스타제로 구성된 군으로부터 선택될 수 있다. MMP는 예를 들어 매트릭스 메탈로프로테이나제 2 (MMP2) 또는 매트릭스 메탈로프로테이나제 9 (MMP9)일 수 있다.

[0154] 본 명세서에 개시된 방법에 유용한 프로테아제는 표 1에 제시되어 있고, 예시적인 프로테아제 및 이들의 절단 부위는 표 1a에 제시되어 있다:

표 1. 염증 및 암과 관련된 프로테아제

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

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

표 1a: 예시적인 프로테아제 및 예시적인 인식 서열

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

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

[0157]

[0158]

[0159] 폴리펩타이드 서열을 포함하는 약학적 조성물이 본 명세서에 제공된다. 이의 단편을 포함한, 모든 펩타이드, 폴리펩타이드 및 단백질과 마찬가지로, 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질의 특성 또는 기능을 변경하지 않는 키메라 폴리펩타이드의 아미노산 서열에서 추가 변형 (아미노산 서열 변이체)이 발생할 수 있음이 이해된다. 이러한 변형은 보존적 아미노산 치환을 포함하고 아래에서 더 자세히 논의된다.

[0160] 본 명세서에 제공된 조성물은 원하는 기능을 갖는다. 본 조성물은 적어도 IL-2 폴리펩타이드, 차단 모이어티, 예를 들어 입체 차단 폴리펩타이드, 및 선택적 혈청 반감기 연장 요소, 및 선택적 표적화 폴리펩타이드로 구성되며, 조성물에서 각각의 폴리펩타이드를 연결하는 하나 이상의 링커를 갖는다. 제1 폴리펩타이드, 예를 들어 IL-2 뮤테인은 활성제가 되도록 제공된다. 차단 모이어티는 인터류킨의 활성을 차단하기 위해 제공된다. 링커 폴리펩타이드, 예를 들어 프로테아제 절단 가능한 폴리펩타이드는 활성제의 의도된 표적에서 특이적으로 발현되는 프로테아제에 의해 절단되도록 제공된다. 선택적으로, 차단 모이어티는 인터류킨 폴리펩타이드에 결합하여

제1 폴리펩타이드의 활성을 차단한다. 일부 실시형태에서, 차단 모이어티, 예를 들어, 입체 차단 펩타이드는 (예를 들어 염증-특이적 또는 종양-특이적 프로테아제에 의해) 작용 부위에서 절단되는 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 인터유킨에 연결되어 원하는 부위에서 사이토카인 전체 활성을 방출한다.

[0161] 프로테아제 절단 부위는 자연적으로 발생하는 프로테아제 절단 부위 또는 인공적으로 조작된 프로테아제 절단 부위일 수 있다. 인공적으로 조작된 프로테아제 절단 부위는 절단이 일어날 원하는 환경, 예를 들어 종양에 특이적인 하나 초과와 프로테아제에 의해 절단될 수 있다. 프로테아제 절단 부위는 적어도 하나의 프로테아제, 적어도 2개의 프로테아제, 적어도 3개의 프로테아제, 또는 적어도 4개의 프로테아제에 의해 절단될 수 있다.

[0162] 일부 실시형태에서, 링커는 글리신-글리신, 소르타제-인식 모티프, 또는 소르타제-인식 모티프 및 펩타이드 서열 $(\text{Gly}_4\text{Ser})_n$ (서열 번호: 126) 또는 $(\text{Gly}_3\text{Ser})_n$ (서열 번호: 127)을 포함하며, 여기서 n 은 1, 2, 3, 4 또는 5이다. 일 실시형태에서, 소르타제-인식 모티프는 펩타이드 서열 LPXTG (서열 번호 125)를 포함하며, 여기서 X 는 임의의 아미노산이다. 일 실시형태에서, 공유 결합은 사이토카인 폴리펩타이드의 C-말단에 부착된 반응성 라이신 잔기와 차단 또는 다른 모이어티의 N-말단에 부착된 반응성 아스파르트산 사이에 있다. 일 실시형태에서, 공유 결합은 사이토카인 폴리펩타이드의 N-말단에 부착된 반응성 아스파르트산 잔기와 차단 또는 다른 모이어티의 C-말단에 부착된 반응성 라이신 잔기 사이에 있다.

[0163] 절단 및 유도성

[0164] 본 명세서에 기재된 바와 같이, 융합 단백질의 맥락에서 사이토카인 폴리펩타이드의 활성은 약화되고, 종양 미세환경에서와 같이 원하는 활성 부위에서 프로테아제 절단은 융합 단백질보다 사이토카인 수용체 작용제로서 훨씬 더 활성적인 융합 단백질로부터 사이토카인의 형태를 방출한다. 예를 들어, 융합 폴리펩타이드의 사이토카인-수용체 활성화 (작용제) 활성은 별도의 분자 실체로서 사이토카인 폴리펩타이드의 사이토카인 수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10X, 적어도 약 50X, 적어도 약 100X, 적어도 약 250X, 적어도 약 500X, 또는 적어도 약 1000x 더 작을 수 있다. 융합 단백질의 일부인 사이토카인 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드와 실질적으로 동일하고 추가 아미노산을 실질적으로 포함하지 않고 다른 분자와 (공유 또는 비공유 결합에 의해) 결합되지 않은 아미노산을 함유할 때 별도의 분자 실체로 존재한다. 필요한 경우, 별도의 분자 실체로서 사이토카인 폴리펩타이드는 발현 및/또는 정제를 돕기 위해 태그 또는 짧은 서열과 같은 일부 추가 아미노산 서열을 포함할 수 있다.

[0165] 다른 예에서, 융합 폴리펩타이드의 사이토카인-수용체 활성화 (작용제) 활성은 융합 단백질에서 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성되는 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드의 사이토카인 수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10X, 적어도 약 50X, 적어도 약 100X, 적어도 약 250X, 적어도 약 500X, 또는 약 1000x 더 작다. 달리 말하면, 융합 단백질에서 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단에 의해 생성되는 사이토카인 폴리펩타이드를 함유하는 폴리펩타이드의 사이토카인 수용체 활성화 (작용제) 활성은 융합 단백질의 사이토카인 수용체 활성화 활성보다 적어도 약 10X, 적어도 약 50X, 적어도 약 100X, 적어도 약 250X, 적어도 약 500X, 또는 적어도 약 1000x 더 크다.

[0166] 폴리펩타이드 치환

[0167] 본 명세서에 기재된 폴리펩타이드는 상응하는 자연 발생 단백질 (예를 들어, IL-2, IL-15, HSA)의 동일한 아미노산 서열을 갖거나 원하는 기능이 유지되는 한 자연 발생 단백질과 상이한 아미노산 서열을 가질 수 있는 성분 (예를 들어, 사이토카인, 차단 모이어티)을 포함할 수 있다. 개시된 단백질 및 이를 인코딩하는 핵산의 임의의 공지된 변형 및 유도체 또는 발생할 수 있는 것을 정의하는 한 가지 방법은 특정한 공지된 참조 서열에 대한 동일성의 관점에서 서열 변이체를 정의하는 것을 통해서 된다는 것을 이해한다. 특히 본 명세서에 제공된 키메라 폴리펩타이드에 대해 적어도 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99퍼센트 동일성을 갖는 폴리펩타이드 또는 핵산이 개시된다. 예를 들어, 본 명세서에 제공된 임의의 핵산 또는 폴리펩타이드의 서열에 대해 적어도 70, 71, 72, 73, 74, 75, 76, 77, 78, 79, 80, 81, 82, 83, 84, 85, 86, 87, 88, 89, 90, 91, 92, 93, 94, 95, 96, 97, 98, 99퍼센트 동일성을 갖는 폴리펩타이드 또는 핵산이 제공된다. 당업자는 2개의 폴리펩타이드 또는 2개의 핵산의 동일성을 결정하는 방법을 쉽게 이해한다. 예를 들어, 동일성은 동일성이 그 최고 수준이 되도록 두 서열을 정렬된 후에 계산될 수 있다.

[0168] 동일성을 계산하는 또 다른 방법은 공개된 알고리즘에 의해 수행될 수 있다. 비교를 위한 최적의 서열 정렬은 Smith 및 Waterman Adv. Appl. Math. 2:482 (1981)의 로컬 동일성 알고리즘에 의해, Needleman 및 Wunsch, J.

Mol. Biol. 48:443 (1970)의 동일성 정렬 알고리즘에 의해, Pearson 및 Lipman, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 85: 2444 (1988)의 유사성 방법에 대한 조사에 의해, 이들 알고리즘의 컴퓨터화된 구현 (GAP, BESTFIT, FASTA, and TFASTA in the Wisconsin Genetics Software Package, Genetics Computer Group, 575 Science Dr., Madison, Wis.)에 의하거나 또는 검사에 의해 수행될 수 있다.

[0169] 예를 들어, Zuker, Science 244:48-52 (1989); Jaeger 등, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 86:7706-7710 (1989); Jaeger 등, Methods Enzymol. 183:281-306 (1989)에 개시된 알고리즘에 의해 핵산에 대해 동일한 유형의 동일성이 얻어질 수 있으며, 이는 적어도 핵산 정렬과 관련된 물질에 대해 참고로 본 명세서에 포함된다. 임의의 방법이 전형적으로 사용될 수 있고 특정 예에서 이들 다양한 방법의 결과가 다를 수 있음이 이해되지만, 숙련된 기술자는 이들 방법 중 적어도 하나로 동일성이 발견되는지, 서열이 명시된 동일성을 가지는 것으로 언급되고 본 명세서에 개시될 수 있는지 여부를 이해한다.

[0170] 단백질 변형은 아미노산 서열 변형을 포함한다. 아미노산 서열에서 변형은 대립 유전자 변이 (예를 들어, 유전적 다형성에 기인함)로 자연적으로 발생할 수 있고, 환경적 영향 (예를 들어, 자외선에 대한 노출에 의함)에 기인해 발생할 수 있거나, 인간 개입 (예를 들어, 클로닝된 DNA 서열의 돌연변이유발에 의함), 예컨대 유도된 점, 결실, 삽입 및 치환 돌연변이에 의해 생성될 수 있다. 이들 변형은 아미노산 서열의 변화를 초래하거나, 침묵 돌연변이를 제공하거나, 제한 부위를 변형하거나, 다른 특정 돌연변이를 제공할 수 있다. 아미노산 서열 변형은 전형적으로 치환, 삽입 또는 결실 변형의 3가지 부류 중 하나 이상에 속한다. 삽입은 아미노 및/또는 카르복실 말단 융합뿐만 아니라 단일 또는 다중 아미노산 잔기의 서열내 삽입을 포함한다. 삽입은 일반적으로 아미노 또는 카르복실 말단 융합의 삽입보다 작은 삽입, 예를 들어 1 내지 4 잔기 정도일 것이다. 결실은 단백질 서열에서 하나 이상의 아미노산 잔기의 제거를 특징으로 한다. 전형적으로, 단백질 분자 내의 어느 한 부위에서 약 2 내지 6 잔기 이하가 결실된다. 아미노산 치환은 전형적으로 단일 잔기의 것이지만, 한 번에 다수의 다른 위치에서 발생할 수 있으며; 삽입은 일반적으로 약 1 내지 10 아미노산 잔기 정도일 것이며; 결실은 약 1 내지 30 잔기의 범위가 될 것이다. 결실 또는 삽입은 바람직하게는 인접한 쌍, 즉 2 잔기의 결실 또는 2 잔기의 삽입으로 이루어진다. 치환, 결실, 삽입 또는 이의 임의의 조합을 조합하여 최종 작제물에 도달할 수 있다. 돌연변이는 관독 프레임 밖으로 서열을 배치하지 않아야 하고 바람직하게는 2차 mRNA 구조를 생성할 수 있는 상보적인 영역을 생성하지 않을 것이다. 치환 변형은 적어도 하나의 잔기가 제거되고 그 위치에 다른 잔기가 삽입된 것이다. 이러한 치환은 일반적으로 다음 표 2에 따라 이루어지고 보존적 치환으로 지칭된다.

표 2: 예시적인 아미노산 치환

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

[0171]

[0172] 특정 아미노산 치환을 포함한 변형은 공지된 방법에 의해 이루어진다. 예를 들어, 변형은 폴리펩타이드를 인코

당하는 DNA에서 뉴클레오티드의 부위 특이적 돌연변이유발에 의해 이루어지고, 이에 의해 변형을 인코딩하는 DNA를 생성하고, 그 후 재조합 세포 배양에서 DNA를 발현시킨다. 공지된 서열을 갖는 DNA에서 미리 결정된 부위에서 치환 돌연변이를 만드는 기술, 예를 들어 M13 프라이머 돌연변이유발 및 PCR 돌연변이유발이 잘 알려져 있다.

[0173] 변형은 결합을 최적화하기 위해 선택될 수 있다. 예를 들어, 상보성 결정 영역 (CDR) 내부에 무작위 돌연변이를 도입함에 의해 scFv의 결합을 변경하기 위해 친화성 성숙 기술이 사용될 수 있다. 이러한 무작위 돌연변이는 방사선, 화학적 돌연변이 또는 실수-유발 PCR을 포함한 다양한 기술을 사용하여 도입될 수 있다. 예를 들어, 파지 디스플레이를 사용하여 다중 라운드의 돌연변이 및 선택이 수행될 수 있다.

[0174] 본 개시내용은 또한 본 명세서에 기재된 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산, 및 키메라 폴리펩타이드를 생성하기 위해 그리고 치료 목적을 위해 이러한 핵산의 사용에 관한 것이다. 예를 들어, 본 발명은 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 DNA 및 RNA 분자 (예를 들어, mRNA, 자가-복제 RNA) 및 그러한 DNA 및 RNA 분자의 치료적 사용을 포함한다.

[0175] 예시적 조성물

[0176] 본 발명의 예시적인 융합 단백질은 다양한 배향으로 상기 기재된 요소를 조합한다. 이 섹션에 기재된 방향은 예로서 의미되고 제한하는 것으로 간주되지 않는다.

[0177] 일부 실시형태에서, 융합 단백질은 IL-2 폴리펩타이드, 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소를 포함한다. 일부 실시형태에서, IL-2 폴리펩타이드는 반감기 연장 요소와 차단 모이어티 사이에 위치한다. 일부 실시형태에서, IL-2 폴리펩타이드는 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 대해 N-말단이다. 이러한 일부 실시형태에서, IL-2 폴리펩타이드는 차단 모이어티에 근접하고; 이러한 일부 실시형태에서, IL-2 폴리펩타이드는 반감기 연장 요소에 근접한다. 적어도 하나의 프로테아제-절단 가능한 링커는 IL-2 폴리펩타이드가 절단시 활성화될 수 있도록 모든 실시형태에 포함되어야 한다. 일부 실시형태에서, IL-2 폴리펩타이드는 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 대해 C-말단이다. 추가의 요소는 절단 가능한 링커, 절단 불가능한 링커 또는 직접 융합에 의해 서로 부착될 수 있다. 어떤 경우에 있어 이량체화를 촉진하기 위해 2개의 동일한 사이토카인을 포함하는 것이 유익하다.

[0178] 일부 실시형태에서, 사용된 차단 도메인은 반감기를 연장할 수 있고, IL-2 폴리펩타이드는 2개의 이러한 차단 도메인 사이에 위치한다. 일부 실시형태에서, IL-2 폴리펩타이드는 2개의 차단 도메인 사이에 위치하며, 그 중 하나는 반감기를 연장할 수 있다.

[0179] 일부 실시형태에서, 2개의 사이토카인이 동일한 작제물에 포함되고, 적어도 하나는 IL-2이다. 일부 실시형태에서, 사이토카인은 각각 2개의 차단 도메인 (한 분자에서 총 3개)에 연결되어, 2개의 사이토카인 도메인 사이에 차단 도메인을 갖는다. 일부 실시형태에서, 약동학적 속성을 최적화하기 위해 하나 이상의 추가 반감기 연장 도메인이 포함될 수 있다.

[0180] 일부 실시형태에서, 3개의 사이토카인이 동일한 작제물에 포함된다. 일부 실시형태에서, 제3 사이토카인은 2개의 사이토카인 사이의 차단 도메인 대신에 다른 2개를 차단하는 기능을 할 수 있다.

[0181] 융합 단백질에 사용하기에 바람직한 반감기 연장 요소는 인간 혈청 알부민 (HSA), 혈청 알부민에 결합하는 항체 또는 항체 단편 (예를 들어, scFv, dAb), 인간 또는 인간화된 IgG, 또는 전기한 것 중 어느 하나의 단편이다. 일부 바람직한 실시형태에서, 차단 모이어티는 인간 혈청 알부민 (HSA), 또는 혈청 알부민에 결합하는 항체 또는 항체 단편, 사이토카인에 결합하고 사이토카인 수용체, 또 다른 사이토카인의 활성화 또는 결합의 활성화를 방지하는 항체, 또는 전기한 것 중 어느 하나의 단편이다. 추가 표적화 도메인을 포함하는 바람직한 실시형태에서, 표적화 도메인은 EpCAM, FOLR1 및 피브로넥틴과 같은 암 세포의 표면에 풍부한 세포 표면 단백질에 결합하는 항체이다.

[0182] 치료 방법 및 약학적 조성물

[0183] 또한, 증식성 질환, 종양성 질환, 염증성 질환, 면역 질환, 자가면역 질환, 감염성 질환, 바이러스성 질환, 알레르기 반응, 기생충 반응 또는 이식편-대-숙주 질환과 같은 질환 또는 장애를 갖거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 제공된다. 전형적으로 약학적 조성물로서 투여되는 본 명세서에 개시된 바와 같은 유효량의 융합 단백질을 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 방법. 일부 실시형태에서, 본 방법은 이러한 질환 또는 장애가 있거나 발병할 위험이 있는 대상체를 선택하는 것을 추가로 포함한다. 약학적 조성물은 바람직하게는 염증 부위 또는 종양에서 활성화되는 차단된 사이토카인, 이의 단편 또는 유도체를 포함한다. 일 실시형태에서,

키메라 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인 및 혈청 반감기 연장 요소를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 키메라 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인 및 차단 모이어티, 예를 들어 입체 차단 폴리펩타이드를 포함하며, 여기서 상기 입체 차단 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인의 활성을 입체적으로 차단할 수 있다. 또 다른 실시형태에서, 키메라 폴리펩타이드는 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인, 차단 모이어티 및 혈청 반감기 연장 요소를 포함한다.

[0184] 염증은 병원체, 손상된 세포 또는 자극제와 같은 유해한 자극에 대한 신체 조직의 복잡한 생물학적 반응의 일부이고, 면역 세포, 혈관 및 분자 매개체와 관련된 보호 반응이다. 염증의 기능은 세포 손상의 초기 원인을 제거하고 원래의 상해와 염증 과정에서 손상된 피사 세포 및 조직을 소거하고 조직 복구를 시작하는 것이다. 염증은 증상이나 질환, 예를 들어 암, 죽상경화증, 알레르기, 근병증, HIV, 비만 또는 자가면역 질환 같은 감염으로 인해 발생할 수 있다. 자가면역 질환은 자가-항원에 대한 비정상적인 면역 반응으로 인해 발생하는 만성 병태이다. 본 명세서에 개시된 폴리펩타이드로 치료될 수 있는 자가면역 질환은 루푸스, 체강 질환, 진성 당뇨병 1형, 그레이브스 질환, 염증성 장 질환, 다발성 경화증, 건선, 류마티스성 관절염 및 전신성 홍반성 루푸스를 포함하지만 이에 제한되지는 않는다.

[0185] 약학적 조성물은 하나 이상의 프로테아제-절단 가능한 링커 서열을 포함할 수 있다. 링커 서열은 각 폴리펩타이드가 제1 폴리펩타이드의 활성을 억제할 수 있도록 폴리펩타이드 사이에 유연성을 제공하는 작용을 한다. 링커 서열은 사이토카인 폴리펩타이드, 이의 단편 또는 뮤테인, 차단 모이어티 및 혈청 반감기 연장 요소 중 임의의 것 또는 모두 사이에 위치될 수 있다. 선택적으로, 조성물은 2개, 3개, 4개 또는 5개의 링커 서열을 포함한다. 2개, 3개 또는 4개의 링커 서열인, 링커 서열은 동일하거나 상이한 링커 서열일 수 있다. 일 실시형태에서, 링커 서열은 GGGGS (서열 번호: 132), GSGSGS (서열 번호: 133) 또는 G(SGGG)₂SGGT (서열 번호: 134)를 포함한다. 또 다른 실시형태에서, 링커는 HSSKLQ (서열 번호: 25), GPLGVRG (서열 번호: 128), IPVSLRSG (서열 번호: 129), VPLSLYSG (서열 번호: 130) 및 SGESPAYTA (서열 번호: 131)로 구성된 군으로부터 선택된 프로테아제-절단 가능한 서열을 포함한다.

[0186] 일부 실시형태에서, 링커는 칼리크레인, 트롬빈, 키마제, 카르복시펩티다제 A, 카텝신 G, 엘라스타제, PR-3, 그랜자임 M, 칼파인, 매트릭스 메탈로프로테이나제 (MMP), 플라스미노겐 활성화제, 카텝신, 카스파제, 트립타제 또는 종양 세포 표면 프로테아제로 구성된 군으로부터 선택된 프로테아제에 의해 절단된다.

[0187] 적합한 링커는 1 아미노산 (예를 들어, Gly) 내지 20 아미노산, 2 아미노산 내지 15 아미노산, 4 아미노산 내지 10 아미노산, 아미노산 내지 9 아미노산, 6 아미노산 내지 8 아미노산, 또는 7 아미노산 내지 8 아미노산을 포함하는, 3 아미노산 내지 12 아미노산과 같은 상이한 길이일 수 있고, 1, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 21, 22, 23, 24, 25, 26, 27, 28, 29, 30, 31, 32, 33, 34, 35, 36, 37, 38, 39, 40, 41, 42, 43, 44, 45, 46, 47, 48, 49, 50, 51, 52, 53, 54, 55, 56, 57, 58, 59, 또는 60 아미노산일 수 있다.

[0188] 암이 있거나 발병할 위험이 있는 대상체를 치료하는 방법이 추가로 제공된다. 본 방법은 전형적으로 약학적 조성물로서 투여되는 본 명세서에 개시된 바와 같은 유효량의 키메라 폴리펩타이드 (융합 단백질)를, 이를 필요로 하는 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 일부 실시형태에서, 본 방법은 암이 있거나 발병할 위험이 있는 대상체를 선택하는 것을 추가로 포함한다. 약학적 조성물은 바람직하게는 종양 부위에서 활성화되는 차단된 사이토카인, 이의 단편 또는 뮤테인을 포함한다. 바람직하게는 종양은 고형 종양이다. 암은 결장암, 폐암, 흑색종, 육종, 신장 세포 암종 및 유방암 일 수 있으나 이에 제한되지 않는다.

[0189] 본 방법은 화학 요법제 (예를 들어, 아드리마이신, 세루비딘, 블레오마이신, 알케란, 벨반, 온코빈, 플루오로라실, 티오테파, 메토트렉세이트, 비산트렌, 노안트론, 티구아닌, 시타리빈, 프로카라비진), 면역-종양 제제 (예를 들어, 항-PD-L1, 항-CTLA4, 항-PD-1, 항-CD47, 항-GD2), 세포 요법 (예를 들어, CAR-T, T-세포 치료), 종양용해성 바이러스 등과 같은 암을 치료하기 위한 하나 이상의 추가 제제의 투여를 추가로 포함할 수 있다.

[0190] 키메라 폴리펩타이드 및 약학적으로 허용가능한 담체를 함유하는 약학적 제형 또는 조성물이 본 명세서에서 제공된다. 본 명세서에 제공된 조성물은 시험관내 또는 생체내 투여에 적합하다. 약학적으로 허용가능한 담체는 생물학적으로 또는 달리는 바람직하지 않지 않은 물질을 의미하며, 즉, 본 물질은 바람직하지 않은 생물학적 효과를 야기하거나 그것이 포함된 약학적 제형 또는 조성물의 다른 성분과 유해한 방식으로 상호작용함이 없이 대상체에게 투여된다. 담체는 활성 성분의 분해를 최소화하고 대상체에서 부작용을 최소화하도록 선택된다.

- [0191] 적합한 담체 및 이들의 제형은 *Remington: The Science and Practice of Pharmacy*, 21st Edition, David B. Troy, ed., Lippicott Williams & Wilkins (2005)에 기재되어 있다. 전형적으로, 제형이 원하는 경우 고강성 또는 저장성일 수 있지만, 제형을 등장성으로 만들기 위해 적절한 양의 약학적으로-허용가능한 염이 제형에 사용된다. 약학적으로-허용가능한 담체의 예는 멸균 수, 식염수, 링거 용액과 같은 완충 용액 및 텍스트로스 용액을 포함하지만 이에 제한되지 않는다. 용액의 pH는 일반적으로 약 5 내지 약 8 또는 약 7 내지 7.5이다. 다른 담체는 면역원성 폴리펩타이드를 함유하는 고체 소수성 중합체의 반투과성 매트릭스와 같은 지속 방출 제제를 포함한다. 매트릭스는 예를 들어 필름, 리포솜 또는 마이크로 입자와 같은 성형품의 형태로 된다. 예를 들어, 투여 경로 및 투여되는 조성물의 농도에 따라 특정 담체가 더 바람직할 수 있다. 담체는 인간 또는 다른 대상체에게 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열의 투여에 적합한 것들이다.
- [0192] 약학적 제형 또는 조성물은 국소적 또는 전신적 치료가 바람직한지 여부 및 치료되는 부위에 따라 다양한 방식으로 투여된다. 조성물은 국소, 경구, 비경구, 정맥내, 관절-내, 복강내, 근육내, 피하, 공동내, 경피, 간내, 두개내로, 분무/흡입, 또는 기관지경을 통한 설치를 포함하는 임의의 여러 투여 경로를 통해 투여된다. 일부 실시형태에서, 조성물은 중앙내, 관절-내, 척추강내 등을 포함하여 국소로 (비-전신으로) 투여된다.
- [0193] 비경구 투여를 위한 제제는 멸균된 수성 또는 비-수성 용액, 현탁액 및 에멀전을 포함한다. 비-수성 용매의 예는 프로필렌 글리콜, 폴리에틸렌 글리콜, 식물성 오일 에센셜 올리브 오일 및 에틸 올레이트와 같은 주사 가능한 유기 에스테르이다. 수성 담체는 식염수 및 완충 배지를 포함한, 물, 알코올성/수성 용액, 에멀전 또는 현탁액을 포함한다. 비경구 비히클은 염화나트륨 용액, 링거 텍스트로스, 텍스트로스 및 염화나트륨, 젖산 링거 또는 고정 오일이 포함한다. 정맥내 비히클은 유체 및 영양 보충제, 전해질 보충제 (예를 들어, 링거 텍스트로스에 기반한 것) 등을 포함한다. 예를 들어, 항균제, 항-산화제, 킬레이트제 및 불활성 가스 등과 같은 방부제 및 기타 첨가제가 선택적으로 존재한다.
- [0194] 국소 투여용 제형은 연고, 로션, 크림, 젤, 드롭, 좌약, 스프레이, 액체 및 분말을 포함한다. 통상적인 약학적 담체, 수성, 분말 또는 유성 염기, 증점제 등이 선택적으로 필요하거나 바람직하다.
- [0195] 경구 투여용 조성물은 분말 또는 과립, 물 또는 비-수성 매질 내 현탁액 또는 용액, 캡슐, 봉지 또는 테이블을 포함한다. 증점제, 향료, 희석제, 유화제, 분산 보조제 또는 결합제가 선택적으로 바람직하다.
- [0196] 선택적으로, 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열은 벡터에 의해 투여된다. 예를 들어, 발현 벡터를 통해 *시험관내* 또는 *생체내*에서 핵산 분자 및/또는 폴리펩타이드를 세포에 전달하는데 사용될 수 있는 다수의 조성물 및 방법이 있다. 이들 방법 및 조성물은 크게 바이러스 기반 전달 시스템과 비-바이러스 기반 전달 시스템인, 두 가지 부류로 나눌 수 있다. 이러한 방법은 당업계에 잘 알려져 있고 본 명세서에 기재된 조성물 및 방법과 함께 사용하기 위해 쉽게 적응할 수 있다. 이러한 조성물 및 방법은 시험관내 또는 생체내에서 세포를 형질감염 또는 형질도입하기 위해, 예를 들어 인코딩된 키메라 폴리펩타이드를 발현하고 바람직하게는 분비하는 세포주를 생성하거나 핵산을 대상체에게 치료적으로 전달하기 위해 사용될 수 있다. 본 명세서에 개시된 키메라 핵산의 성분은 전형적으로 융합 단백질을 인코딩하기 위해 프레임 내에서 작동 가능하게 연결된다.
- [0197] 본 명세서에 사용된 바와 같이, 플라스미드 또는 바이러스 벡터는 개시된 핵산을 분해 없이 세포 내로 이송하는 제제이고, 그것이 전달되는 세포에서 핵산 분자 및/또는 폴리펩타이드의 발현을 생성하는 프로모터를 포함한다. 바이러스 벡터는 예를 들어 아데노바이러스, 아데노-연관된 바이러스, 헤르페스 바이러스, 백시니아 바이러스, 폴리오 바이러스, 신드비스 및 HIV 골격을 가진 이들 바이러스를 포함하는 기타 RNA 바이러스이다. 또한 벡터로 사용하기에 적합하게 만드는 이들 바이러스의 속성을 공유하는 임의의 바이러스 패밀리가 바람직하다. 일반적으로 레트로바이러스 벡터는 Coffin 등, *Retroviruses*, Cold Spring Harbor Laboratory Press (1997)에 기술되어 있으며, 이는 벡터 및 이들의 제조 방법에 대해 본 명세서에 참고로 포함된다. 복제-결합 아데노바이러스의 구축은 기술되어 있다 (Berkner 등, *J. Virol.* 61:1213-20 (1987); Massie 등, *Mol. Cell. Biol.* 6:2872-83 (1986); Haj-Ahmad 등, *J. Virol.* 57:267-74 (1986); Davidson 등, *J. Virol.* 61:1226-39 (1987); Zhang 등, *BioTechniques* 15:868-72 (1993)). 벡터로서 이들 바이러스의 이점과 사용은 이들이 초기 감염된 세포 내에서 복제할 수 있지만 새로운 감염성 바이러스 입자를 형성할 수 없기 때문에 이들이 다른 세포 유형으로 확산될 수 있는 범위가 제한된다는 것이다. 재조합 아데노바이러스는 기도 상피, 간세포, 혈관 내피, CNS 실질조직 및 다수의 기타 조직 부위에 직접 생체내 전달 후 고효율을 달성하는 것으로 나타났다. 다른 유용한 시스템은 예를 들어 복제 및 숙주-제한 비-복제 백시니아 바이러스 벡터를 포함한다.

- [0198] 제공된 폴리펩타이드 및/또는 핵산 분자는 바이러스 유사 입자를 통해 전달될 수 있다. 바이러스 유사 입자 (VLP)는 바이러스의 구조 단백질에서 유래된 바이러스 단백질(들)로 구성된다. 바이러스 유사 입자를 만들고 사용하는 방법은 예를 들어 Garcea 및 Gissmann, *Current Opinion in Biotechnology* 15:513-7 (2004)에 기술되어 있다.
- [0199] 제공된 폴리펩타이드는 서브바이러스 고밀집체 (DB)에 의해 전달될 수 있다. DB는 막 융합에 의해 단백질을 표적 세포 안으로 운반한다. DB를 만들고 사용하는 방법은 예를 들어 Pepperl-Klindworth 등, *Gene Therapy* 10:278-84 (2003)에 기술되어 있다.
- [0200] 제공된 폴리펩타이드는 피막 응집체에 의해 전달될 수 있다. 피막 응집체의 만들고 사용하는 방법은 국제 공개 번호 WO 2006/110728에 기술되어 있다.
- [0201] 비-바이러스 기반 전달 방법은 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 분자 및 핵산 서열을 포함하는 발현 벡터를 포함할 수 있으며, 여기서 상기 핵산은 발현 제어 서열에 작동 가능하게 연결된다. 적합한 벡터 골격은, 예를 들어 플라스미드, 인공 염색체, BAC, YAC 또는 PAC와 같이 당업계에서 일상적으로 사용되는 것들을 포함한다. Novagen (위스콘신주 매디슨 소재), Clontech (캘리포니아주 팰 알토 소재), Stratagene (캘리포니아주 라호야 소재) 및 Invitrogen/Life Technologies (캘리포니아주 칼스배드 소재)와 같은 회사에서 수많은 벡터 및 발현 시스템이 상업적으로 이용가능하다. 벡터는 전형적으로 하나 이상의 조절 영역을 함유한다. 조절 영역은 제한 없이 프로모터 서열, 인핸서 서열, 반응 요소, 단백질 인식 부위, 유도성 요소, 단백질 결합 서열, 5' 및 3' 비번역된 영역 (UTR), 전사 개시 부위, 종결 서열, 폴리아데닐화 서열 및 인트론을 포함한다. 이러한 벡터는 또한 CHO 세포와 같은 적합한 숙주 세포인 발현에 의해 키메라 폴리펩타이드를 제조하는데 사용될 수 있다.
- [0202] 포유동물 숙주 세포에서 벡터로부터 전사를 제어하는 바람직한 프로모터는 다양한 공급원, 예를 들어 폴리오마, 유인원 바이러스 40 (SV40), 아데노바이러스, 레트로바이러스, B형 간염 바이러스, 및 가장 바람직하게는 거대 세포 바이러스 (CMV)와 같은 바이러스의 게놈, 또는 이중 포유동물 프로모터, 예를 들어 β -액틴 프로모터 또는 EF1 α 프로모터, 또는 하이브리드 또는 키메라 프로모터 (예를 들어, β -액틴 프로모터에 융합된 CMV 프로모터)로부터 얻을 수 있다. 물론, 숙주 세포 또는 관련된 종으로부터의 프로모터가 또한 본 명세서에서 유용하다.
- [0203] 인핸서는 일반적으로 전사 시작 부위로부터 비 고정된 거리에서 기능하고 전사 단위에 대해 5' 또는 3'일 수 있는 DNA의 서열을 지칭한다. 더욱이, 인핸서는 코딩 서열 자체 내에서뿐만 아니라 인트론 내에 있을 수 있다. 이들은 일반적으로 길이가 10 내지 300 염기쌍 (bp)이고 cis로 기능한다. 인핸서는 일반적으로 근처 프로모터로부터 전사를 증가시키는 기능을 한다. 인핸서는 또한 전사의 조절을 매개하는 반응 요소를 함유할 수 있다. 많은 인핸서 서열이 포유동물 유전자 (글로빈, 엘라스타제, 알부민, 태아단백질 및 인슐린)에서 알려져 있지만, 전형적으로 일반 발현을 위해 진행 세포 바이러스로부터 인핸서를 사용할 것이다. 바람직한 예는 복제 기점의 후반부에 있는 SV40 인핸서, 거대세포 바이러스 초기 프로모터 인핸서, 복제 기점의 후반부에 있는 폴리오마 인핸서 및 아데노바이러스 인핸서이다.
- [0204] 프로모터 및/또는 인핸서는 유도성일 수 있다 (예를 들어, 화학적 또는 물리적으로 조절됨). 화학적으로 조절되는 프로모터 및/또는 인핸서는 예를 들어 알코올, 테트라사이클린, 스테로이드 또는 금속의 존재에 의해 조절될 수 있다. 물리적으로 조절되는 프로모터 및/또는 인핸서는 예를 들어 온도 및 빛과 같은 환경 인자에 의해 조절될 수 있다. 선택적으로, 프로모터 및/또는 인핸서 영역은 전사되는 전사 단위 영역의 발현을 최대화하기 위해 구성적 프로모터 및/또는 인핸서로서 작용할 수 있다. 특정 벡터에서, 프로모터 및/또는 인핸서 영역은 세포 유형 특이적 방식으로 활성화될 수 있다. 선택적으로, 특정 벡터에서 프로모터 및/또는 인핸서 영역은 세포 유형과 무관하게 모든 진행 세포에서 활성화될 수 있다. 이 유형의 바람직한 프로모터는 CMV 프로모터, SV40 프로모터, β -액틴 프로모터, EF1 α 프로모터 및 레트로바이러스 긴 말단 반복 (LTR)이다.
- [0205] 벡터는 또한 예를 들어 복제의 기점 및/또는 마커를 포함할 수 있다. 마커 유전자는 세포에 선택가능한 표현형, 예를 들어 항생제 내성을 부여할 수 있다. 마커 생성물은 벡터가 세포에 전달되었는지 여부와 전달되면 발현되는지 여부를 결정하는 데 사용된다. 포유동물 세포에 대한 선택가능한 마커의 예는 디하이드로폴레이트 환원효소 (DHFR), 티미딘 키나제, 네오마이신, 네오마이신 유사체 G418, 하이그로마이신, 퓨로마이신 및 블라스티시딘이다. 이러한 선택가능한 마커가 포유동물 숙주 세포로 성공적으로 전달될 때, 형질전환된 포유동물 숙주 세포는 선택적 압력하에 놓이면 생존할 수 있다. 다른 마커의 예는 예를 들어 *E. coli* lacZ 유전자, 녹색 형광 단백질 (GFP) 및 루시페라제를 포함한다. 또한, 발현 벡터는 발현된 폴리펩타이드의 조작 또는 검출 (예를 들어, 정제 또는 국소화)을 용이하게 하도록 설계된 태그 (tag) 서열을 포함할 수 있다. GFP, 글루타티온 S-트랜스퍼라제 (GST), 폴리히스티딘, c-myc, 헤마글루티닌 또는 FLAGTM 태그 (Kodak; 코네티컷주 뉴 헤이븐 소재) 서열과

같은 태그 서열은 전형적으로 인코딩된 폴리펩타이드와의 융합으로 발현된다. 이러한 태그는 카르복실 또는 아미노 말단을 포함하여 폴리펩타이드 내의 어느 곳이나 삽입될 수 있다.

[0206] 본 명세서에서 사용된 바와 같이, 용어 펩타이드, 폴리펩타이드 또는 단백질은 펩타이드 결합에 의해 연결된 둘 이상의 아미노산을 의미하기 위해 광범위하게 사용된다. 단백질, 펩타이드 및 폴리펩타이드는 또한 아미노산 서열을 지칭하기 위해 본 명세서에서 상호교환적으로 사용된다. 용어 폴리펩타이드는 분자를 포함하는 특정 크기 또는 아미노산의 수를 제안하기 위해 본 명세서에서 사용되지 않으며 본 발명의 펩타이드는 최대 여러 아미노산 잔기 이상을 함유할 수 있다는 것을 인식해야 한다. 전체적으로 사용되는 바와 같이, 대상체는 척추 동물, 보다 구체적으로 포유류 (예를 들어, 인간, 말, 고양이, 개, 소, 돼지, 양, 염소, 마우스, 토끼, 랫트 및 기니피그), 새, 파충류, 양서류, 물고기 및 기타 동물일 수 있다. 본 용어는 특정 연령이나 성별을 나타내지 않는다. 따라서 남성이든 여성이든 성인 및 신생아 대상체가 포함되는 것으로 의도된다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 환자 또는 대상체는 상호교환적으로 사용될 수 있고 질환 또는 장애 (예를 들어, 암)가 있는 대상체를 지칭할 수 있다. 용어 환자 또는 대상체는 인간 및 수의학 대상체를 포함한다.

[0207] 질환 또는 장애가 발생할 위험이 있는 대상체는 질환 또는 장애에 유전적으로 소인이 있을 수 있으며, 예를 들어, 가족력이 있거나 질환 또는 장애를 유발하는 유전자에 돌연변이가 있거나, 질환 또는 장애의 조기 징후 또는 증상을 나타낼 수 있다. 현재 질환 또는 장애가 있는 대상체는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 가지고 있고 질환 또는 장애로 진단되었을 수 있다.

[0208] 본 명세서에 기재된 방법 및 제제는 예방적 및 치료적 치료 둘 모두에 유용하다. 예방적 사용을 위해, 본 명세서에 기재된 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열의 치료적으로 유효량은 발병 이전 (예를 들어, 암 또는 염증의 명백한 징후 전) 또는 조기 발병 동안 (예를 들어, 암 또는 염증의 조기 징후 및 증상 시)에 대상체에게 투여된다. 예방적 투여는 암이나 염증의 증상이 나타나기 전 며칠에서 몇 년 동안 발생할 수 있다. 예를 들어, 암에 대한 유전적 소인이 있는 것으로 진단된 대상체의 예방적 치료에 예방적 투여가 사용될 수 있다. 치료적 치료는 암 또는 염증 (예를 들어, 자가면역 질환)의 진단 또는 발생 후 본 명세서에 기재된 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열의 치료적으로 유효량을 대상체에게 투여하는 것을 포함한다. 예방적 사용은 또한 염증이 예상되는 환자가 치료, 예를 들어, 화학요법을 받고 있는 경우에도 적용할 수 있다.

[0209] 본 명세서에 교시된 방법에 따르면, 대상체에게 유효량의 제제 (예를 들어, 키메라 폴리펩타이드)가 투여된다. 용어 유효량 및 유효한 복용량은 상호교환적으로 사용된다. 용어 유효량은 원하는 생리적 반응을 생성하는 데 필요한 임의의 양으로 정의된다. 제제를 투여하기 위한 유효량 및 일정은 경험적으로 결정될 수 있으며, 이러한 결정을 내리는 것은 당업계의 기술 내에 있다. 투여를 위한 복용량 범위는 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상이 영향을 받는 (예를 들어, 감소되거나 지연되는) 원하는 효과를 생성하기에 충분히 큰 범위이다. 복용량은 원하지 않는 교차-반응, 아나필락시스 반응 등과 같은 실질적인 부작용을 유발할 정도로 커서는 안된다. 일반적으로 복용량은 연령, 병태, 성별, 질환 유형, 질환 또는 장애의 정도, 투여 경로 또는 다른 약물이 요법에 포함되는지 여부에 따라 달라질 수 있고, 당업자에 의해 결정될 수 있다. 복용량은 임의의 금기 사항이 있는 경우 개별 의사에 의해 조정될 수 있다. 복용량은 다양할 수 있고 하루 또는 며칠 동안 매일 하나 이상의 복용으로 투여될 수 있다. 주어진 부류의 의약품에 대한 적절한 복용량에 대한 지침은 문헌에서 찾아 볼 수 있다.

[0210] 본 명세서에 사용된 용어 치료, 치료하다 또는 치료하는은 질환 또는 병태의 효과 또는 질환 또는 병태의 증상을 감소시키는 방법을 지칭한다. 따라서, 개시된 방법에서 치료는 확립된 질환 또는 병태의 중증도 또는 질환 또는 병태의 증상에서 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 또는 100% 감소를 지칭할 수 있다. 예를 들어, 질환을 치료하는 방법은 대조군과 비교하여 대상체에서 질환의 하나 이상의 증상에서 10% 감소가 있는 경우 치료인 것으로 간주된다. 따라서 감소는 선천성 또는 대조군 수준에 비하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90%, 100% 또는 10%에서 100% 사이의 임의의 백분을 감소일 수 있다. 치료가 반드시 질환, 병태 또는 질환이나 병태의 증상의 치유 또는 완전한 절제를 지칭하는 것은 아니라는 것이 이해된다.

[0211] 본 명세서에 사용된 바와 같은, 용어 질환 또는 장애를 예방하다, 예방하는 및 예방은, 예를 들어, 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상의 발병 또는 악화를 억제하거나 지연시키는, 대상체가 질환 또는 장애의 하나 이상의 증상을 나타내기 시작하는 시간 전 또는 대략 동시에 일어나는, 키메라 폴리펩타이드 또는 키메라 폴리펩타이드를 인코딩하는 핵산 서열의 투여인, 작용을 지칭한다. 본 명세서에 사용된 바와 같이, 완화, 감소 또는 억제에 대한 언급은 대조군 수준과 비교하여 10%, 20%, 30%, 40%, 50%, 60%, 70%, 80%, 90% 이상의 변화를 포함한다. 이러한 용어는 완전한 제거를 포함할 수 있지만 반드시 포함하지는 않는다.

- [0212] IL2R β γ 에 비해 IL2R α β γ 에 대해 선택적인 IL-2 변이체가 개발되었다 (Shanafelt, A.B., 등, 2000, Nat Biotechnol. 18:1197-202; Cassell, D.J., 등, 2002, Curr Pharm Des., 8:2171-83). 이들 변이체는 IL2R β 에 대한 이의 친화성을 감소시키는 아미노산 치환을 가진다. IL-2는 IL2R γ 에 대해 검출 불가능한 친화성을 갖기 때문에, 이들 변이체는 결과적으로 IL2R β γ 수용체 복합체에 대한 감소된 친화성 및 IL2R β γ -발현 세포를 활성화하는 감소된 능력을 갖지만, IL2R α 에 결합하는 능력과 IL2R α β γ 수용체 복합체에 결합하고 활성화하는 능력을 보유한다.
- [0213] 이들 변이체 중 하나인, IL2/N88R (Bay 50-4798)은 IL2R β γ -발현 NK 세포가 독성에 대한 주요 기여자이라는 가설에 근거하여 면역계 자극제로서 IL-2의 저-독성 버전으로 임상적으로 시험되었다. Bay 50-4798은 NK 세포에 비해 활성화된 T 세포의 증식을 선택적으로 자극하는 것으로 나타났고, 암 환자 (Margolin, K., 등, 2007, Clin Cancer Res., 13:3312-9) 및 HIV 환자 (Davey, R.T., 등, 2008, J Interferon Cytokine Res., 28:89-100)에서 단계 I/II 임상 시험에서 평가되었다. 이들 임상 시험은 Bay 50-4798이 알데스류킨보다 훨씬 더 안전하고 더 내성일 수 있다는 것을 나타냈고, 또한 Treg 세포에 풍부한 세포 모집단인, CD4+CD25+ T 세포의 수준을 증가시켰다는 것을 나타냈다. 이들 시험에 이어, 해당 분야에서의 연구는 Treg 세포의 동일성을 보다 완전히 확립하였고 Treg 세포가 IL2R α β γ 를 선택적으로 발현한다는 것을 입증했다 (Malek, T. R., 등, 2010, Immunity, 33:153-65에서 검토됨).
- [0214] 또한, 천연 IL-2에 비해 CD25 사슬에 대한 친화성을 선택적으로 변경하는 돌연변이체가 제조될 수 있다.
- [0215] IL-2는 일반적으로 IL-2R 복합체 또는 IL-2R α 서브유닛에 상응하는 야생형 IL-2 또는 현재 이용 가능한 돌연변이체 (위치 125에서 시스테인 잔기가 세린 잔기로 대체되기 때문에, C125S라고 함)의 것과 다른 친화성으로 특이적으로 결합하는 돌연변이체를 생산하도록 조작될 수 있다.
- [0216] 따라서, 본 발명은 야생형 IL-2와 적어도 80% 동일한 (예를 들어, 85, 87, 90, 95, 97, 98, 또는 99% 동일) 아미노산 서열을 포함하는 돌연변이체 인터류킨-2 (IL-2*) 폴리펩타이드를 특징으로 하고, WT IL-2와 비교하여 이량체 IL-2 수용체에 비해 IL-2 삼량체 수용체에 더 높게 결합한다. 전형적으로, mutein은 또한 야생형 IL-2가 IL-2R α 에 결합하는 친화성보다 더 큰 친화성으로 IL-2 수용체 α 서브유닛 (IL-2R α)에 결합할 것이다. 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드 내의 아미노산 서열은 보존적 또는 비-보존적 치환으로 간주될 수 있는 하나 이상의 아미노산 치환을 함유 (또는 단지 함유)하기 때문에 서열 번호: 1 (UniProtKB 수탁 번호 P60568)과 다를 수 있다. 비-자연적으로 발생하는 아미노산이 또한 포함될 수 있다. 대안적으로 또는 추가로, 아미노산 서열은 하나 이상의 아미노산 잔기의 함유 및 추가 및/또는 결실로 인해 서열 번호: 1 ("참조" 서열로 간주될 수 있음)과 다를 수 있다. 보다 구체적으로, 아미노산 서열은 서열 번호: 1의 다음 위치 중 적어도 하나의 돌연변이로 인해 서열 번호: 1의 것과 다를 수 있다: 1, 4, 8, 9, 10, 11, 13, 15, 26, 29, 30, 31, 35, 37, 46, 48, 49, 54, 61, 64, 67, 68, 69, 71, 73, 74, 75, 76, 79, 88, 89, 90, 92, 99, 101, 103, 114, 125, 128, 또는 133 (또는 이의 조합). 언급된 바와 같이, 위치 중 2개, 3개, 4개, 5개, 6개, 7개, 8개, 9개, 10개 또는 11개 이상 (최대 모두를 포함함)일 수 있지만, 이들 위치 중 적어도 하나가 변경될 수 있다. 예를 들어, 아미노산 서열은 위치 69와 74 그리고 추가로 위치 30, 35 및 128 중 하나 이상에서 서열 번호: 1과 상이할 수 있다. 아미노산 서열은 또한 다음의 위치 세트 중 하나에서 (참고로 본원에 포함된, US 7569215에 개시된 바와 같이) 서열 번호: 2와 상이할 수 있다: (a) 위치 64, 69 및 74; (b) 위치 69, 74 및 101; (c) 위치 69, 74 및 128; (d) 위치 30, 69, 74 및 103; (e) 위치 49, 69, 73 및 76; (f) 위치 69, 74, 101 및 133; (g) 위치 30, 69, 74 및 128; (h) 위치 69, 74, 88 및 99; (i) 위치 30, 69, 74 및 128; (j) 위치 9, 11, 35, 69 및 74; (k) 위치 1, 46, 49, 61, 69 및 79; (l) 위치 48, 68, 71, 90, 103 및 114; (m) 위치 4, 10, 11, 69, 74, 88 및 133; (n) 위치 15, 30, 31, 35, 48, 69, 74 및 92; (o) 위치 30, 68, 69, 71, 74, 75, 76 및 90; (p) 위치 30, 31, 37, 69, 73, 74, 79 및 128; (q) 위치 26, 29, 30, 54, 67, 69, 74 및 92; (r) 위치 8, 13, 26, 30, 35, 37, 69, 74 및 92; 및 (s) 위치 29, 31, 35, 37, 48, 69, 71, 74, 88 및 89. 이들 위치에서의 돌연변이 이외에, 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드의 아미노산 서열은 그렇지 않으면 서열 번호: 1과 동일할 수 있다. 특정 치환과 관련하여, 아미노산 서열은 다음의 돌연변이 중 하나 이상을 가지기 때문에 서열 번호: 1과 상이할 수 있다: A1T, S4P, K8R, K9T, T10A, Q11R, Q13R, E15K, N26D, N29S, N30S, N30D, N30T, Y31H, Y31C, K35R, T37A, T37R, M46L, K48E, K49R, K49E, K54R, E61D, K64R, E67G, E68D, V69A, N71T, N71A, N71R, A73V, Q74P, S75P, K76E, K76R, H79R, N88D, I89V, N90H, I92T, S99P, T101A, F103S, I114V, I128T, I128A, T133A, 또는 T133N. 본 발명자들의 명명법은 과학 문헌의 명명법과 일치하며, 여기서 야생형 또는 참조 서열에서 아미노산의 단일 문자 코드 다음에 서열 내 그 위치가 뒤따르고 그 다음에 아미노산이 대체되는 아미노산의 단일 문자 코드가 따른다. 따라서 A1T는 알라닌 잔기 위치 1의 트레오닌으로의 치환을 지정한다. 본 발명의 범위 내의 다른 돌연변이체 폴리펩타이드는 V69 (예

를 들어, A) 및 Q74 (예를 들어, P)에서 치환을 갖는 서열 번호: 2의 돌연변이체를 포함하는 것들을 포함한다. 예를 들어, 아미노산 서열은 서열 번호: 2에 대해 다음의 돌연변이 세트 중 하나를 포함할 수 있다: (a) K64R, V69A, 및 Q74P; (b) V69A, Q74P, 및 T101A; (c) V69A, Q74P, 및 I128T; (d) N30D, V69A, Q74P, 및 F103S; (e) K49E, V69A, A73V, 및 K76E; (f) V69A, Q74P, T101A, 및 T133N; (g) N30S, V69A, Q74P, 및 I128A; (h) V69A, Q74P, N88D, 및 S99P; (i) N30S, V69A, Q74P, 및 I128T; (j) K9T, Q11R, K35R, V69A, 및 Q74P; (k) A1T, M46L, K49R, E61D, V69A, 및 H79R; (l) K48E, E68D, N71T, N90H, F103S, 및 I114V; (m) S4P, T10A, Q11R, V69A, Q74P, N88D, 및 T133A; (n) E15K, N30S Y31H, K35R, K48E, V69A, Q74P, 및 I92T; (o) N30S, E68D, V69A, N71A, Q74P, S75P, K76R, 및 N90H; (p) N30S, Y31C, T37A, V69A, A73V, Q74P, H79R, 및 I128T; (q) N26D, N29S, N30S, K54R, E67G, V69A, Q74P, 및 I92T; (r) K8R, Q13R, N26D, N30T, K35R, T37R, V69A, Q74P, 및 I92T; 및 (s) N29S, Y31H, K35R, T37A, K48E, V69A, N71R, Q74P, N88D, 및 I89V. 서열 번호: 2는 US 7569215에 개시되어 있으며, 이것은 본 발명에서 사용될 수 있는 예시적인 IL-2 폴리펩타이드 서열로서 본 명세서에 참고로 포함된다.

[0217] 위에서 언급된 바와 같이, 본 명세서에 개시된 임의의 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는 기술된 서열을 포함할 수 있으며; 이들은 또한 기술된 서열로 제한될 수 있고 그렇지 않으면 서열 번호 1과 동일하다. 더욱이, 본 명세서에 기술된 임의의 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는 위치 125에서 시스테인 잔기의 또 다른 잔기 (예를 들어, 세린)로의 치환을 선택적으로 포함할 수 있고/있거나 서열 번호: 1의 위치 1에서 알라닌 잔기의 결실을 선택적으로 포함할 수 있다.

[0218] 본 명세서에 개시된 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는 약 28 nM 미만 (예를 들어, 약 25 nM 미만; 약 5 nM 미만; 약 1 nM; 약 500 pM 미만; 또는 약 100 pM 미만)의 K_d 로 IL-2R α 서브유닛에 결합할 수 있다. 보다 구체적으로, 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는 1.0 nM 미만 (예를 들어, 약 0.8, 0.6, 0.4 또는 0.2 nM)의 친화성 평형 상수를 가질 수 있다. 친화성은 또한 IL-2R α 서브유닛 또는 IL-2 수용체 복합체 (예를 들어, 세포의 표면에 발현된 복합체 또는 그렇지 않으면 막 결합된 복합체)로부터의 상대적 해리 속도로 표현될 수 있다. 예를 들어, 돌연변이체 IL-2 폴리펩타이드는, 예를 들어 IL-2R α 로부터 야생형 폴리펩타이드 또는 IL-2 기반 치료제, 예를 들어 IL-2*에 비해 감소된 속도로 해리될 수 있다. 대안적으로, 친화성은 IL-2* 폴리펩타이드가 예를 들어 IL-2R을 발현하는 세포의 표면에 지속되는 시간 또는 평균 시간으로 특징화될 수 있다. 예를 들어, IL-2* 폴리펩타이드는 적어도 약 2, 5, 10, 50, 100 또는 250시간 (또는 그 이상) 동안 수용체에 지속될 수 있다.

[0219] 개시된 방법 및 조성물에 사용될 수 있거나, 이와 함께 사용될 수 있거나, 그 제조에 사용될 수 있거나, 그의 생성물인 물질, 조성물 및 성분이 개시된다. 이들 및 다른 물질이 본 명세서에 개시되고, 이들 물질의 조합, 서브세트, 상호작용, 그룹 등이 개시될 때, 이들 화합물의 각각의 다양한 개별 및 집합적 조합 및 순열의 특정 참조는 명시적으로 개시되지 않을 수 있고, 각각은 본 명세서에서 구체적으로 고려되고 설명된다는 것이 이해된다. 예를 들어, 방법이 개시되고 논의되고 방법을 포함하여 다수의 분자에 대해 이루어질 수 있는 다수의 변형이 논의되는 경우, 방법의 각각 및 모든 조합 및 순열, 그리고 가능한 변형은 구체적으로 반대로 표시되지 않는 한 구체적으로 고려된다. 마찬가지로, 이들의 임의의 서브세트 또는 조합이 또한 구체적으로 고려되고 개시된다. 이 개념은 개시된 조성물을 사용하는 방법의 단계를 포함하지만 이에 제한되지 않는 본 개시내용의 모든 양태에 적용된다. 따라서, 수행될 수 있는 다양한 추가 단계가 있는 경우, 이들 추가 단계의 각각은 개시된 방법의 임의의 특정 방법 단계 또는 방법 단계의 조합으로 수행될 수 있고, 각각의 이러한 조합 또는 조합의 서브세트가 구체적으로 고려되고 공개된 것으로 간주되어야 한다는 것이 이해된다.

[0220] 본 명세서에 인용된 간행물 및 이들이 인용된 자료는 그 전체가 본 명세서에 구체적으로 참고로 포함된다.

[0221] 실시예

[0222] 다음은 본 발명의 방법 및 조성물의 예이다. 본 명세서에 제공된 일반적인 설명이 주어지면 다양한 다른 실시형태가 실시될 수 있다는 것이 이해된다.

[0223] **실시예 1:** ELISA에 의한 융합 단백질에서 IL-2, IL-2 뮤테인, IL-2R α 및 IL-2R γ 의 검출

[0224] IL-2 뮤테인은 상업적으로 이용 가능한 항체, 예를 들어 항-IL-2 단일클론 (JES6-1A12) (BD Pharmingen; 캘리포니아주 산호세 소재)으로 검출된다. 양성 대조군은 단일클론 항체가 사이토카인 또는 뮤테인을 인식하는지 여부를 나타내는 데 사용된다. IL-2R α 및 IL-2R γ 사슬에 대한 항체가 또한 사용된다. 96-웰 플레이트의 웰은 PBS에서 항체 (2.5 μ g/ml)로 코팅된다. 0.2% Tween®20 (PBS-M-Tw)을 갖는 PBS에서 5% 무지방 밀크로 웰을 차

단하고 융합 단백질을 37℃에서 1-2시간 동안 첨가한다. 세정 후, 항-IL-2 비오틴-표지된 항체, 예를 들어 JES5H4 (BD Pharmingen)를 첨가하고 결합은 Streptavidin HRP (Southern Biotechnology Associates; 엘라바마주 버밍엄 소재)를 사용하여 검출한다. ELISA 플레이트는 0.1M 시트레이트 pH 4.5 및 0.04% H₂O₂에 50 μl O-페닐렌 디아민 (OPD) (Sigma-Aldrich)을 추가하여 전개하고, 50 μl/웰 2N H₂SO₄를 추가하여 중단시키고 490nm에서 흡광도를 관독하였다.

[0225] **실시예 2: MMP9 프로테아제에 의한 융합 단백질의 프로테아제 절단**

[0226] 당업자는 단백질 절단 분석을 설정하는 방법에 익숙할 것이다. 1xPBS pH 7.4에서 100ug의 단백질을 1ug 활성 MMP9 (Sigma 카탈로그 번호 SAE0078-50 또는 Enzo 카탈로그 BML-SE360)로 절단하고 최대 16시간 동안 실온에서 인큐베이션했다. 단리된 단백질은 연속적으로 기능 분석에 사용되거나 시험 전에 -80℃에 보관된다. 절단의 정도는 당업계에 잘 알려진 방법을 사용하여 SDS PAGE에 의해 모니터링되었다. 도 10에 도시된 바와 같이, MMP9 프로테아제에 의한 융합 단백질의 완전한 절단이 관찰된다.

[0227] **실시예 3: CTLL-2 분석**

[0228] CTLL2 세포 (ATCC)를 40mg/ml 인간 혈청 알부민 (HSA)이 있거나 없는 배양 배지에 500,000개 세포/웰의 농도로 현탁액에 플레이팅하고, 37℃ 및 5% CO₂에서 72시간 동안 일련의 재조합 hIL2 또는 활성화 가능한 hIL2 희석으로 자극하였다. 절단되지 않은 및 절단된 활성화 가능한 hIL2의 활성을 시험하였다. 절단된 활성화 가능한 hIL2는 활성 MMP9와의 인큐베이션에 의해 생성되었다. 세포 활성은 CellTiter-Glo (Promega) 발광-기반 세포 생존력 분석을 사용하여 평가하였다. 결과는 도 7-9에 도시되어 있다.

[0229] **실시예 4: IL-2/IL-2Rα/IL-2Rγ 키메라 폴리펩타이드의 프로테아제 절단은 항체 및 생물학적으로 활성인 IL-2 뮤테인에 대한 증가된 접근성을 초래한다**

[0230] IL-2 뮤테인 융합 단백질은 프로테아제, 예를 들어 PSA로 절단 전후에 생화학적으로 특징화된다. 면역블롯 분석은 융합 단백질이 PSA에 의해 절단될 수 있고 PSA로 샘플을 처리한 후 항-IL-2 항체와 반응성인 대략 20kDa의 예측된 저 분자량 절단 생성물의 강도가 증가함을 보여줄 것이다. 절단의 정도는 PSA의 양뿐만 아니라 인큐베이션의 시간에 의존한다. 흥미롭게도, ELISA에 의한 PSA 처리 전후에 융합 단백질이 분석될 때, PSA 절단 후 IL-2의 분명한 양이 증가하는 것으로 나타났다. 이 실험에서, 이 샌드위치 ELISA를 사용하여 검출된 IL-2의 분명한 양에서의 대략 2 또는 4-배 증가가 작제물에 따라 있어, 이는 항체 결합이 손상되지 않은 융합 단백질에서 부분적으로 방해받고 있음을 시사한다. 동일한 샘플의 분취량은 또한 성장 및 생존을 위해 IL-2가 필요한 CTLL-2 세포주를 사용하여 PSA 처리 후 분석되고 비색 MTT 분석을 사용하여 세포의 생존력을 확인할 수 있다. 이 분석에서 상층액을 더 많이 희석할수록 생물학적으로 활성인 IL-2를 더 많이 함유하고, PSA 절단 후 생물학적으로 활성인 IL-2의 양이 증가한다. IL-2 뮤테인 증가의 양은 PSA 절단 후 항-IL-2 항체와 반응성인 대략 20kDa의 예측된 저 분자량 절단 단편에서의 증가, 항체 접근성에서의 증가, 및 가장 중요하게는, 생물학적으로 활성인 IL-2 뮤테인의 양에서의 증가가 있다는 것을 제시할 것이다.

[0231] **실시예 5. 프로테아제 활성화된 융합 단백질의 생체내 전달은 감소된 종양 성장을 초래한다**

[0232] 키메라 폴리펩타이드는 생체내 생물학적 효과를 가질 수 있는지 여부를 확인하기 위해 검사된다. 이들 실험을 위해 복강내로 주사된 종양 세포가, 장막에서 발견된 일련의 조직화된 면역 응집체인, 유백색 반점에 신속하고 우선적으로 부착하고 초기에 성장하는 시스템이 사용된다 (Gerber 등, Am. J. Pathol. 169:1739-52 (2006)). 이 시스템은 융합 단백질이 복강내로 여러 번 전달될 수 있고 해리된 장막의 세포를 검사하여 종양 성장을 분석할 수 있기 때문에 융합 단백질 치료가 종양 성장에 미치는 영향을 검사하는 편리한 방법을 제공한다. 이들 실험을 위해 시험관내 MMP2와 MMP9 둘 모두를 발현하는 빠르게 성장하는 종양 세포주인, 콜론 38 세포주를 사용할 수 있다. 장막의 조직은 일반적으로 상대적으로 적은 양의 MMP2 및 MMP9를 발현하지만 콜론 38 종양이 장막 상에 존재하면 MMP 수준이 증가한다. 이 종양 모델을 사용하여, 종양 성장에 영향을 미치는 IL-2 뮤테인 융합 단백질의 능력을 조사한다. 콜론 38 세포를 복강내로 주사하여 1일 동안 부착 및 성장시키고 그 다음 복막내로 융합 단백질로 매일 치료한다. 7일째에 동물을 희생시키고 유세포 분석 및 콜로니-형성 분석을 사용하여 종양 성장에 대해 장막을 검사한다.

[0233] **실시예 6: CD20을 표적화하는 예시적인 활성화 가능한 IL2 단백질의 구축**

[0234] *활성화 가능한 IL2 도메인의 생성*

- [0235] 종양 또는 종양 세포에 존재하는 CD20 폴리펩타이드에 결합할 수 있는 IL-2 폴리펩타이드는 다음과 같이 생산된다. (1) IL-2 폴리펩타이드 서열을 인코딩하고 (2) 하나 이상의 폴리펩타이드 링커인: 핵산 서열을 함유하는 핵산이 생성된다. 활성화 가능한 인터류킨 플라스미드 작제물은 선택적인 Flag, His 또는 기타 친화성 태그를 가질 수 있고 HEK293 또는 기타 적합한 인간 또는 포유동물 세포주 안으로 전기천공되고 정제된다. 검증 분석은 프로테아제의 존재하에서 IL-2 자극에 반응성인 T 세포를 사용하는 T 세포 활성화 분석을 포함한다.
- [0236] *scFv CD20 결합 도메인의 생성*
- [0237] CD20은 B-림프구에 존재하는 세포 표면 단백질 중 하나이다. CD20 항원은 B-세포 비-호지킨 림프종 (NHL)의 90% 이상에 있는 것을 포함하여 정상 및 악성 사전-B 및 성숙 B 림프구에서 발견된다. 항원은 조혈 줄기 세포, 활성화된 B 림프구 (혈장 세포) 및 정상 조직에는 없다. 이와 같이, 주로 무린 기원의 몇 가지 항체가 설명되었다: 1F5, 2B8/C2B8, 2H7 및 1H4.
- [0238] 따라서 인간 또는 인간화된 항-CD20 항체는 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 CD20 결합 도메인에 대한 scFv 서열을 생성하는 데 사용된다. 인간 또는 인간화된 VL 및 VH 도메인을 인코딩하는 DNA 서열이 수득되고, 작제물에 대한 코돈은 선택적으로 호모 사피엔스로부터 세포에서의 발현을 위해 최적화된다. VL 및 VH 도메인이 scFv에 나타나는 순서는 다양하고 (즉, VL-VH 또는 VH-VL 방향), "G4S" 또는 "G4S" 서브유닛 (G4S)₃은 가변 도메인을 연결하여 scFv 도메인을 생성한다. 항-CD20 scFv 플라스미드 작제물은 선택적인 Flag, His 또는 기타 친화성 태그를 가질 수 있고, HEK293 또는 기타 적합한 인간 또는 포유동물 세포주 안으로 전기천공되고 정제된다. 검증 분석은 FACS에 의한 결합 분석, 프로티온 (Proteon)을 사용한 운동 분석 및 CD20-발현 세포의 염색을 포함한다.
- [0239] *활성화 가능한 IL2 단백질을 암호화하는 DNA 발현 작제물의 클로닝*
- [0240] 프로테아제 절단 부위 도메인을 갖는 활성화 가능한 IL2 작제물은 항-CD20 scFv 도메인 및 혈청 반감기 연장 요소 (예를 들어, HSA 결합 펩타이드 또는 VH 도메인)와 조합하여 활성화 가능한 인터류킨 단백질을 구축하는 데 사용된다. CHO 세포에서 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 발현을 위해, 모든 단백질 도메인의 코딩 서열이 포유동물 발현 벡터 시스템 안으로 클로닝된다. 간단히 말해서, 펩타이드 링커 L1 및 L2와 함께 활성화 가능한 인터류킨 도메인, 혈청 반감기 연장 요소 및 CD20 결합 도메인을 인코딩하는 유전자 서열이 개별적으로 합성되고 서브클로닝된다. 생성된 작제물은 그 다음 CD20 결합 도메인 — L1 — IL2 서브유닛 1 — L2 — 프로테아제 절단 도메인 — L3 — IL2 서브유닛 2 — L4 — 항-CD20 scFv — L5 — 혈청 반감기 연장 요소의 순서로 함께 결합되어 최종 작제물을 생성한다. 모든 발현 작제물은 각각 단백질 분비 및 정제를 용이하게 하기 위해 N-말단 신호 펩타이드 및 C-말단 헥사히스티딘 (6xHis)-태그에 대한 코딩 서열을 함유하도록 설계된다.
- [0241] *안정적으로 형질감염된 CHO 세포에서 활성화 가능한 IL2 단백질의 발현*
- [0242] CHO-K1 차이니스 햄스터 난소 세포 (ATCC, CCL-61)의 유도체인 CHO 세포 발현 시스템 (Flp-In®, Life Technologies) (Kao 및 Puck, Proc. Natl. Acad. Sci. USA 1968;60(4):1275-81)이 사용된다. 부착 세포는 Life Technologies에서 제공하는 표준 세포 배양 프로토콜에 따라 계대배양된다.
- [0243] 현탁액에서의 성장에 대한 적응을 위해, 세포를 조직 배양 플라스크에서 분리하고 무-혈청 배지에 넣는다. 현탁액-적응된 세포는 10% DMSO를 갖는 배지에서 동결보존된다.
- [0244] 분비된 활성화 가능한 인터류킨 단백질을 안정적으로 발현하는 재조합 CHO 세포주는 현탁액-적응된 세포의 형질감염에 의해 생성된다. 항생제 하이그로마이신 B로 선택 동안 생존 세포 밀도는 일주일에 두 번 측정하고 세포를 원심분리하고 0.1x10⁶ 생존 세포/mL의 최대 밀도로 신선한 선택 배지에 재현탁한다. 활성화 가능한 인터류킨 단백질을 안정적으로 발현하는 세포 풀은 세포가 진탕 플라스크에서 표준 배양 배지로 옮겨지는 시점에서 2-3주의 선택 후 회수된다. 재조합 분비된 단백질의 발현은 단백질 겔 전기영동 또는 유세포 분석을 수행함에 의해 확인된다. 안정한 세포 풀은 DMSO 함유 배지에서 동결보존된다.
- [0245] 활성화 가능한 IL2 단백질은 세포 배양 상청액 안으로 분비에 의해 안정적으로 형질감염된 CHO 세포주의 10-일 유가 배양에서 생산된다. 세포 배양 상청액은 전형적으로 >75%의 배양 생존력에서 10일 후에 수확된다. 이들에 한 번씩 생산 배양물에서 샘플을 수집하고 세포 밀도와 생존력이 평가된다. 수확 일에 세포 배양 상청액은 추가 사용 전에 원심분리 및 진공 여과에 의해 깨끗하게 된다.
- [0246] 세포 배양 상청액에서 단백질 발현 역가 및 생성물 완전성은 SDS-PAGE에 의해 분석된다.
- [0247] *활성화 가능한 IL2 단백질의 정제*

- [0248] 활성화 가능한 IL2 단백질은 2-단계 절차로 CHO 세포 배양 상청액으로부터 정제된다. 작제물은 제1 단계에서 친화성 크로마토그래피를 거친 다음 제2 단계에서 Superdex 200에 대한 분취 크기 배제 크로마토그래피 (SEC)를 거친다. 샘플은 완충액-교환되고 한외여과에 의해 >1 mg/mL의 전형적인 농도로 농축된다. 최종 샘플의 순도와 균질성 (전형적으로 $>90\%$)은 환원 및 비-환원 조건하에서 SDS PAGE에 의해 평가된 다음, 각각 항-HSA 또는 항-이디오타입 항체를 사용한 면역 블롯팅뿐만 아니라 분석적 SEC가 이어진다. 정제된 단백질은 사용시까지 -80°C 에서 분취액으로 저장된다.
- [0249] **실시예 7: 유세포 분석에 의한 항원 친화성의 결정**
- [0250] 실시예 6의 활성화 가능한 IL2 단백질은 인간 $\text{CD}20^{+}$ 세포 및 사이노물구스 $\text{CD}20^{+}$ 세포에 대한 결합 친화성에 대해 테스트된다.
- [0251] $\text{CD}20^{+}$ 세포는 실시예 6의 활성화 가능한 인터류킨 단백질 및 적어도 하나의 프로테아제의 연속 희석액 $100\ \mu\text{L}$ 와 함께 인큐베이션된다. FACS 완충액으로 3회 세정한 후, 세포를 얼음에서 45분 동안 동일한 완충액에서 0.1mL 의 $10\ \mu\text{g/mL}$ 마우스 단일클론 항-이디오타입 항체와 함께 인큐베이션한다. 2차 세정 주기 후, 세포는 이전과 동일한 조건에서 0.1mL 의 $15\ \mu\text{g/mL}$ FITC-접합 염소 항-마우스 IgG 항체와 함께 인큐베이션된다. 대조군으로서, 세포는 활성화 가능한 IL2 단백질 없이 항-His IgG에 이어 FITC-접합 염소 항-마우스 IgG 항체로 인큐베이션된다. 그 다음 세포를 다시 세정하고 죽은 세포를 제거하기 위해 $2\ \mu\text{g/mL}$ 프로피듐 요오드화물 (PI)을 함유하는 0.2mL 의 FACS 완충액에 재현탁시켰다. 1×10^4 살아있는 세포의 형광은 MXP 소프트웨어를 사용하는 Beckman-Coulter FC500 MPL 유세포 분석기 (Beckman-Coulter, 독일 크레펠트 소재) 또는 Incyte 소프트웨어를 사용하는 Millipore Guava EasyCyte 유세포 분석기 (Merck Millipore, 독일 슈발바흐 소재)를 사용하여 측정된다. 세포 샘플의 평균 형광 강도는 CXP 소프트웨어 (Beckman-Coulter, 독일 크레펠트 소재) 또는 Incyte 소프트웨어 (Merck Millipore, 독일 슈발바흐 소재)를 사용하여 계산된다. 2차 및 3차 시약으로만 염색된 세포의 형광 강도 값을 뺀 후 값은 GraphPad Prism (Window용 버전 6.00, GraphPad Software, 미국 캘리포니아주 라호라 소재)의 단일-사이트 결합 (쌍곡선)에 대한 방정식으로 K_D 값을 계산하는 데 사용된다.
- [0252] $\text{CD}20$ 결합 및 교차반응성은 인간 $\text{CD}20^{+}$ 종양 세포주에서 평가된다. 교차반응성의 K_D 비율은 재조합 인간 또는 재조합 사이노물구스 항원을 발현하는 CHO 세포주에서 결정된 K_D 값을 사용하여 계산된다.
- [0253] **실시예 8: 세포독성 분석**
- [0254] 실시예 6의 활성화 가능한 IL2 단백질은 $\text{CD}20^{+}$ 표적 세포에 대한 면역 반응의 매개에 대해 시험관내에서 평가된다.
- [0255] 형광 표지된 $\text{CD}20^{+}$ REC-1 세포 (맨틀 세포 림프종 세포주, ATCC CRL-3004)는 무작위 공여자의 분리된 PBMC 또는 이펙터 세포로서 CBI5 T-세포 (표준화된 T-세포주)와 함께 실시예 5의 활성화 가능한 IL2 단백질 및 하나 이상의 프로테아제의 존재에서 인큐베이션된다. 가습된 인큐베이터에서 37°C 에서 4시간 동안 인큐베이션한 후, 표적 세포에서 상청액으로의 형광 염료 방출을 분광형광계에서 측정한다. 실시예 1의 활성화 가능한 IL2 단백질 없이 인큐베이션된 표적 세포 및 인큐베이션의 말기에 사포닌의 첨가에 의해 완전히 용해된 표적 세포는 각각 음성 및 양성 대조군으로 작용한다.
- [0256] 측정된 잔존 살아있는 표적 세포를 기반으로, 특정 세포 용해 퍼센트는 다음 공식에 따라 계산된다: $[1 - (\text{살아있는 표적의 수}(\text{샘플}) / \text{살아있는 표적의 수}(\text{자발적}))] \times 100\%$. 시그모이달 용량 반응 곡선 및 EC_{50} 값은 GraphPad 소프트웨어를 사용하여 비-선형 회귀/4-파라미터 로지스틱 적합에 의해 계산된다. 주어진 항체 농도에 대해 얻어진 용해 값은 Prism 소프트웨어를 사용하여 4개 파라미터 로지스틱 적합 분석에 의해 시그모이달 용량-반응 곡선을 계산하는 데 사용된다.
- [0257] **실시예 9: 활성화 가능한 IL2 단백질의 약동학**
- [0258] 실시예 5의 활성화 가능한 IL2 단백질은 동물 연구에서 반감기 제거에 대해 평가된다.
- [0259] 활성화 가능한 IL2 단백질은 복제 정맥에 0.5mg/kg 볼루스 주사로 사이노물구스 원숭이에게 투여된다. 또 다른 사이노물구스 원숭이 그룹은 비슷한 크기의 IL2 작제물을 투여받지만 혈청 반감기 연장 요소를 결한다. 제3 및 제4 그룹은 각각 혈청 반감기 연장 요소를 갖는 IL2 작제물과 $\text{CD}20$ 및 혈청 반감기 연장 요소를 갖는 사이토카

인을 투여받고, 둘 모두는 활성화 가능한 인터류킨 단백질과 크기가 비슷하다. 각 테스트 그룹은 5마리의 원숭이로 구성된다. 혈청 샘플은 지정된 시점에서 취해져 연속적으로 회석되고, 단백질의 농도는 CD20에 대한 결합 ELISA를 사용하여 결정된다.

[0260] 테스트 품목 혈장 농도를 사용하여 약동학적 분석을 수행한다. 각 테스트 품목에 대한 그룹 평균 혈장 데이터는 복용-후 시간에 대해 플롯팅될 때 다중-지수 프로파일을 따른다. 데이터는 분배 및 제거 단계에 대한 볼루스 유입 및 1차 속도 상수가 있는 표준 2-구획 모델에 적합하다. i.v. 투여에 대한 데이터의 최적 적합을 위한 일반 방정식은 다음과 같다: $c(t) = Ae^{-\alpha t} + Be^{-\beta t}$, 여기서 $c(t)$ 는 시간 t 에서의 혈장 농도이고, A 와 B 는 Y -축의 절편이고, α 와 β 는 각각 분포 및 제거 단계에 대한 명백한 1차 속도 상수이다. α -단계는 청소의 초기 단계이고 동물의 모든 세포 외액으로 단백질의 분포를 반영하는 반면, 붕괴 곡선의 제2 또는 β -단계 부분은 진정한 혈장 청소를 나타낸다. 이러한 방정식을 적합화하는 방법은 당업계에 잘 알려져 있다. 예를 들어, $A = D/V(\alpha - k_{21})/(\alpha - \beta)$, $B = D/V(\beta - k_{21})/(\alpha - \beta)$, α 와 β ($\alpha > \beta$ 인 경우)는 이차 방정식: $r^2 + (k_{12} + k_{21} + k_{10})r + k_{21}k_{10} = 0$ 의 근이며 V = 분포의 부피, k_{10} = 제거율, k_{12} = 구획 1에서 구획 2로의 이전 속도 및 k_{21} = 구획 2에서 구획 1로의 이전 속도, 및 D = 투여된 용량의 추정된 매개변수를 사용한다.

[0261] 데이터 분석: 농도 대 시간 프로파일의 그래프는 KaleidaGraph (KaleidaGraph™ V. 3.09 Copyright 1986-1997. Synergy Software. 펜실베이니아주 레딩 소재)를 사용하여 작성된다. 보고 가능 (LTR) 미만으로 보고된 값은 PK 분석에 포함되지 않고 그래픽으로 표시되지 않는다. 약동학적 매개변수는 WinNonlin 소프트웨어 (WinNonlin® Professional V. 3.1 WinNonlin™ Copyright 1998-1999. Pharsight Corporation. 캘리포니아주 마운틴뷰 소재)를 사용한 구획 분석에 의해 결정된다. 약동학적 파라미터는 Ritschel W A 및 Kearns G L, 1999, IN: *Handbook Of Basic Pharmacokinetics Including Clinical Applications*, 5th edition, American Pharmaceutical Assoc., Washington, D.C에 설명된 바와 같이 계산된다.

[0262] 실시예 5의 활성화 가능한 IL2 단백질은 혈청 반감기 연장 요소를 결하는 단백질에 비해 제거 반감기에서의 증가와 같은 약동학적 매개변수가 개선된 것으로 예상된다.

[0263] 실시예 10: 이중이식 종양 모델

[0264] 실시예 5의 활성화 가능한 IL2 단백질은 이중이식 모델에서 평가된다.

[0265] 암컷 면역-결핍 NOD/scid 마우스를 치사-아래로 조사 (2 Gy)하고 오른쪽 등쪽 옆구리에 4×10^6 Ramos RA1 세포를 피하로 접종한다. 종양이 100 내지 200mm³에 도달하면 동물을 3개의 처리 그룹으로 할당한다. 그룹 2 및 3 (각각 8마리 동물)은 1.5×10^7 활성화된 인간 T-세포를 복강내로 주사한다. 3일 후, 그룹 3의 동물은 실시예 1의 50 µg 활성화 가능한 인터류킨 단백질의 총 9회 정맥 내 용량 (qdx9d)으로 후속 처리된다. 그룹 1과 2는 단지 비히클로 처리된다. 체중과 종양 부피는 30일 동안 측정된다.

[0266] 실시예 5의 활성화 가능한 IL2 단백질로 처리된 동물은 각각의 비히클-처리된 대조군에 비해 종양 성장에서 통계적으로 유의한 지연이 있을 것으로 예상된다.

[0267] 본 발명의 바람직한 실시형태가 본 명세서에 도시되고 설명되었지만, 이러한 실시형태는 단지 예로서 제공되는 것이 당업자에게 명백할 것이다. 이제 본 발명에서 벗어나지 않고 다양한 변형, 변경 및 치환이 당업자에게 발생할 것이다. 본 명세서에 기술된 본 발명의 실시형태에 대한 다양한 대안이 본 발명을 실시하는데 사용될 수 있음을 이해해야 한다. 다음의 청구항은 본 발명의 범위를 정의하고, 이들 청구항의 범주 내의 방법 및 구조와 그 균등물이 이에 의해 커버되는 것으로 의도된다.

[0268] 실시예 11: HEK Blue 분석

[0269] HEK-Blue IL2 세포 (InvivoGen)를 15-40mg/ml 인간 혈청 알부민 (HSA)을 함유하거나 함유하지 않는 배양 배지에 50,000 세포/웰의 농도로 현탁액에 도달하고 일련의 재조합 hIL2 또는 활성화 가능한 hIL2 회석으로 24시간 동안 37°C 및 5% CO₂에서 자극했다. 절단되지 않은 및 절단된 활성화 가능한 hIL2의 활성을 시험하였다. 절단된 유도성 hIL2는 활성 MMP9와 함께 인큐베이션에 의해 생성되었다. IL12 활성은 비색계 분석법인 시약 QUANTI-Blue (InvivoGen)를 사용하여 분비된 알칼린 포스파타제 (SEAP) 활성을 정량화하여 평가했다. 결과는 도 11에 도시되어 있다.

[0270] 실시예 12: MC38 실험

[0271] 시험관내에서 MMP9를 발현하는 빠르게 성장하는 콜론 선암 세포주인, MC38 세포주를 사용했다. 이 종양 모델을 사용하여, 종양 성장에 영향을 미치는 융합 단백질의 능력을 조사했다.

[0272] 실시예 12a MC38 IL-2POC

[0273] 제제 및 치료:

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

[0274]

[0275] # - 대조군

[0276] 실시예 12b: MC38 IL-2

[0277] 제제 및 치료:

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

[0278]

[0279] # - 대조군

[0280] 실시예 12c: ACP16, ACP132 및 ACP21에 의한 치료

[0281] 마우스를 세포의 이식을 위해 이소플루란으로 마취시켜 케양을 감소시켰다. CR 암컷 C57BL/6 마우스를 옆구리에 0% Matrigel sc에서의 5×10^5 MC38 종양 세포로 셋팅했다. 세포 주입 부피는 0.1mL/마우스였다. 개시 일에 마우스의 연령은 8 내지 12주령이었다. 종양이 평균 크기가 $100 - 150 \text{mm}^3$ 에 도달하고 치료를 시작할 때 쌍 매칭을 수행했다. 체중은 초기에 측정하였고 그 다음 격주로 끝까지 측정했다. 캘리퍼스 측정은 격주로 끝까지 수행했다. 어떤 이상 반응도 즉시 보고되도록 했다. 30% 초과 체중 감소 또는 >25% 체중 감소의 3회 연속 측정의 단일 관찰을 갖는 모든 개별 동물은 안락사시켰다. >20%의 평균 체중 감소 또는 >10% 치사를 갖는 임의의 그룹은 투여를 중단했다: 상기 그룹은 안락사되지 않았고 회복이 허용되었다. >20% 체중 감소를 가진 그룹 내에서 개별 체중 감소 종점에 도달한 개체는 안락사시켰다. 그룹 치료와 관련된 체중 감소가 원래 체중의 10% 이내로 회복되면, 더 낮은 용량 또는 덜 빈번한 복용 일정으로 복용을 재개했다. 비-치료 체중 % 회복에 대한 예외는 사례별 기준으로 허용되었다. 종점은 종양 성장 지연 (TGD)이었다. 동물은 개별적으로 모니터링했다. 실험의 종점은 1500mm^3 의 종양 부피 또는 45일 중 먼저 도래하는 것이었다. 응답자는 더 오래 추적되었다. 종점에 도달하면 동물을 안락사시켜야 한다. 결과가 도 17에 도시되어 있다.

[0282] 실시예 12d: MC38 재공격

[0283] 실시예 12b로부터 치유된 마우스 (ACP16-치료됨)를 종양 이식으로 재공격하여 항-종양 기억이 초기 치료로부터 확립되었는지 여부를 결정하였다.

[0284] 제제 및 치료:

그룹	N	제제	제형 용량	경로	스케줄
I [#]	33	처리 없음	-	-	-
2	7	ACP16	70 µg/동물	복강내	(ACP16 biwx2)
3	8	ACP16	232 µg/동물	복강내	(ACP16 biwx2)
5	5	IL-2-WTI	12 µg/동물	복강내	(IL-2-WTI bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지)
6	7	IL-2-WTI	36 µg/동물	복강내	(IL-2-WTI bid x 5 그 다음 2-일 휴지 그 다음 bid x 5 그 다음 2-일 휴지)

[0285]

[0286] # - 대조군

[0287] 절차:

[0288] 마우스를 세포의 이식을 위해 이소플루란으로 마취시켜 케양을 감소시켰다. 연구의 이 부분은 이식의 당일 (1일 차)에 시작했다. 그룹 1은 옆구리에 피하로 0% Matrigel에서 5×10^5 MC38 종양 세포로 셋팅된 33 CR 암컷 C57BL/6 마우스로 구성되었다. 그룹 2-6은 왼쪽 옆구리에 0% Matrigel sc에서 5×10^5 MC38 종양 세포로 셋팅된 33 CR 암컷 C57BL/6 마우스로 구성되었다. 이전 MC38 실험 (실시에 12b)으로부터의 종양을 각 동물의 오른쪽 옆구리에 이식했다. 세포 주입 부피는 0.1mL/마우스였다. 초기에 대조군 마우스의 연령은 14 내지 17주령이었다. 이들 마우스는 이전 MC38 실험 (실시에 12b)으로부터의 마우스에 연령을 일치시켰다. 재공격 동안 활성제의 복용은 발생하지 않았다. 체중은 캘리퍼스 측정과 마찬가지로 격주로 끝까지 측정했다. 어떤 이상 반응이나 사망도 즉시 보고되었다. 30% 초과 체중 감소 또는 >25% 체중 감소의 3회 연속 측정의 단일 관찰을 갖는 모든 개별 동물은 안락사시켰다. 종점은 종양 성장 지연 (TGD)이었다. 동물은 개별적으로 모니터링했다. 실험의 종점은 1000mm³의 종양 부피 또는 45일 중 먼저 도래하는 것이었다. 응답자는 가능한 경우 더 오래 추적되었다. 종점에 도달하면 동물을 안락사시켰다. 결과는 도 15에 도시되어 있다.

[0289] 실시예 13. 혈청 알부민 결합 도메인인 차단 모이어티를 함유하는 조건부로 활성인 융합 단백질

[0290] 이 실시예는 유도성 활성을 갖는, 즉, 이들은 전형적으로 차단 모이어티와 활성 모이어티 사이의 링커의 절단시 활성 모이어티로부터 차단 모이어티의 분리예 의해 유도될 때까지 불활성인, 융합 단백질, 바람직하게는 사이토카인의 생성 및 활성을 설명한다. 융합 단백질은 CDR 루프를 통해 혈청 알부민에 결합하고 하나 이상의 비-CDR 루프 (예를 들어, C 루프)를 통해 활성 모이어티 (여기서는 항-CD3 scFV)에 결합하는 단일 항체 가변 도메인 (dAb)을 함유한다. 혈청 알부민-결합 차단 모이어티는 프로테아제 절단 가능한 링커를 통해 활성 모이어티에 작동 가능하게 연결되고, 활성 모이어티는 프로테아제 절단 가능하지 않은 링커를 통해 표적 도메인 (여기서는 항-표적 성장 인자 수용체 (EGFR) dAb 또는 항-전립선-특이적 막 항원 (PSMA) dAb))에 작동 가능하게 연결된다. 이들 융합 단백질은 프로테아제 절단 가능한 링커의 절단 및 억제성 알부민-결합 도메인의 후속 방출시 활성화되는 불활성 단백질로서 투여될 수 있다. 융합 단백질에서 항-CD3 scFV는 본 개시내용에 기재된 융합 단백질에서 원하는 사이토카인에 대한 대리물질이다. 원하는 사이토카인 (예를 들어, IL-2, IL-12, 인터페론) 또는 이의 기능적 단편 또는 mutein, 표적화 도메인 및 사이토카인 또는 이의 기능적 단편 또는 mutein에 결합하고 억제하는 알부민-결합 dAb를 함유하는 유사한 융합 단백질은 본 명세서에 기술되고 예시된 방법을 사용하여 제조될 수 있다. 원하는 사이토카인 또는 이의 기능적 단편 또는 mutein의 활성화에 결합하고 억제하는 항-혈청 알부민 dAb는 (결합된 혈청 알부민에 대한 사이토카인 근접성을 통해) 사이토카인의 입체 차폐 및 (비-CDR 루프 (예를 들어, C 루프)를 통한 사이토카인에 대한 결합을 통해) 사이토카인의 특이적 차폐 둘 모두를 제공할 수 있다. 원하는 사이토카인 또는 이의 기능적 단편 또는 mutein의 활성화에 결합하고 억제하는 항-혈청 알부민 결합 dAb의 비-CDR 루프 (예를 들어, C 루프) 안으로 아미노산 서열 다양성을 도입하는 것과 원하는 사이토카인에 대한 결합을 스크리닝하는 것과 같은 적합한 방법을 사용하여 수득될 수 있다. 파지 디스플레이와 같은 임의의 적절한 방법이 선택을 위해 사용될 수 있다. 예를 들어, 사용될 수 있는 예시적인 항-혈청 알부민 dAb는 다음 서열을 갖고, C 루프 (굵은 밑줄)의 아미노산 서열은 다양화 (예를 들어, 무작위화)될 수 있으며 얻어진 dAb는 CDR 상호작용을 통한 혈청 알부민 및 비-CDR 루프 상호작용을 통한 사이토카인에 대한 결합에 대해 스크리닝될 수 있다. 원하는 경우, 알려진 사이토카인 결합 펩타이드의 아미노산 서열을 C 루프에 이식할 수 있다.

- [0291] EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNEEPGGLEWVSSISGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGLTVTVSS (서열 번호: 137)
- [0292] A. ProTriTAC의 프로테아제 활성화는 실험실내에서 현저하게 향상된 활성을 유도한다.
- [0293] 정제된 ProTriTAC (전구약물), 절단 불가능한 ProTriTAC [전구약물 (절단 불가능)] 및 프로테아제-활성화된 ProTriTAC (활성 약물)을 모방한 재조합 활성 약물 단편을 ELISA 분석에서 재조합 인간 CD3에 대한 결합, 유세포 분석 검증에서 정제된 인간 1차 T 세포에 대한 결합, 및 T 세포-의존성 세포의 세포독성 검증에서 기능적 효능에 대해 테스트했다.
- [0294] ELISA의 경우, 표시 농도에서 가용성 ProTriTAC 단백질을 고정화된 재조합 인간 CD3e (R&D Systems)와 함께 실온에서 15mg/ml 인간 혈청 알부민이 보충된 PBS에서 1시간 동안 인큐베이션하였다. 플레이트를 SuperBlock (Thermo Fisher)을 사용하여 차단하고, 0.05% Tween-20을 갖는 PBS를 사용하여 세정하고, 비-경쟁적 항-CD3 이디오타입 단일 클론 항체 11D3에 이어 과산화효소-표지된 2차 항체 및 TMB-ELISA 기질 용액 (Thermo Fisher)을 사용하여 검출했다.
- [0295] 유세포 분석을 위해, 표시된 농도의 가용성 ProTriTAC 단백질을 정제된 인간 1차 T 세포와 함께 2% 소 태아 혈청 및 15mg/ml 인간 혈청 알부민을 갖는 PBS의 존재하에 4℃에서 1시간 동안 인큐베이션했다. 플레이트를 2% 소 태아 혈청을 갖는 PBS로 세정하고 AlexaFluor 647-표지된 비-경쟁적 항-CD3 이디오타입 단일 클론 항체 11D3을 사용하여 검출하고 데이터를 FlowJo 10 (FlowJo, LLC)을 사용하여 분석했다.
- [0296] T 세포-의존성 세포의 세포독성 검증에서 기능적 효능을 위해, 표시된 농도에서 가용성 ProTriTAC 단백질을 정제된 휴지 인간 T 세포 (이펙터 세포) 및 HCT116 암 세포 (표적 세포)의 10:1 이펙터:표적 세포 비율로 37℃에서 48시간 동안 인큐베이션했다. HCT116 표적 세포주는 루시퍼라제 리porter 유전자로 안정적으로 형질감염되어 ONE-Glo (Promega)에 의한 특정 T 세포-매개된 세포 사멸 측정을 가능하게 한다.
- [0297] B. ProTriTAC는 설치류 종양 이종이식 모델에서 강력한 프로테아제 의존적 항종양 활성을 나타낸다.
- [0298] ProTriTAC는 면역손상된 NCG 마우스에서 팽창된 인간 T 세포와 혼합된 HCT116 피하 이종이식 종양에서 생체내 이의 항-종양 활성에 대해 평가되었다. 구체적으로, 5x10⁶ HCT116 세포를 0일차에 마우스당 2.5x10⁶ 팽창된 T 세포와 혼합하였다. ProTriTAC의 복용은 다음날에 q.d. x 10 스케줄로 복강 주사를 통해 시작하여 수행되었다. 종양 부피 측정은 캘리퍼 측정을 사용하여 결정되었고 지정된 시간에 공식 $V = (\text{길이} \times \text{너비} \times \text{너비})/2$ 를 사용하여 계산되었다.
- [0299] C. 예시적인 ProTriTAC 삼중특이적 분자의 발현, 정제 및 안정성
- [0300] 단백질 생산
- [0301] 유도성 융합 단백질 분자를 인코딩하는 서열을 리더 서열이 선행되고 6x 히스티딘 태그 (서열 번호: 136)가 뒤따르는 포유동물 발현 벡터 pcDNA 3.4 (Invitrogen) 안으로 클로닝하였다. Expi293F 세포 (Life Technologies A14527)는 Expi 293 배지에서 0.2 내지 8 x 10⁶ 세포/ml 사이의 Optimum Growth Flasks (Thomson)에서 현탁액으로 유지되었다. 정제된 플라스미드 DNA를 Expi293 Expression System Kit (Life Technologies, A14635) 프로토콜에 따라 Expi293 세포로 형질감염시키고 형질감염 후 4-6일 동안 유지했다. 대안적으로 융합 단백질 분자를 인코딩하는 서열을 CHO-DG44 dhfr-세포로 형질감염시킨 포유동물 발현 벡터 pDEF38 (CMC ICOS) 안으로 클로닝하고, 안정한 풀을 생성하고, 정제 이전 최대 12일 동안 생산 배지에서 배양하였다. 컨디셔닝된 배지에서 예시적인 융합 단백질의 양은 표준 곡선에 대한 대조 융합 단백질을 사용하여 Protein A 팁 (ForteBio/Pall)이 있는 Octet RED 96 기기를 사용하여 정량화되었다. 어느 한 숙주 세포로부터의 컨디셔닝된 배지를 여과하고 친화성 및 탈염 크로마토그래피에 의해 부분적으로 정제하였다. 융합 단백질은 이어서 이온 교환에 의해 그리고 부형제를 함유하는 중성 완충액에 제형화된 분획 폴딩에 의해 연마되었다. 최종 순도는 1290 LC 시스템에서 중성 pH에서의 부형제를 갖는 수성/유기 이동상에서 분해된 Acquity BEH SEC 200 1.7u 4.6 x 150mm 컬럼 (Waters Corporation)을 사용한 SDS-PAGE 및 분석 SEC과 Chemstation CDS 소프트웨어 (Agilent)와 통합된 피크에 의해 평가되었다. CHO 숙주 세포에서 정제된 융합 단백질은 아래 묘사된 SDS-PAGE에 나타나 있다.
- [0302] 안정성 평가
- [0303] 두 가지 제형에서 정제된 융합 단백질을 멸균 튜브에 부분-분취하고 각각 -80℃ 및 실온에서 1시간 초과를 포함하는 5회의 동결-해동 주기에 의해 또는 37℃에서 1주 동안 인큐베이션에 의해 스트레스를 가하였다. SpectraMax M2 및 SoftMaxPro 소프트웨어 (Molecular Devices), SDS-PAGE 및 분석 SEC와 함께 UV 투명 96 웰

플레이트 (Corning 3635)를 사용하여 UV 분광법에 의해 스트레스를 받은 샘플이 농도 및 탁도에 대해 평가되었고 대조군 비-스트레스 샘플의 동일한 분석과 비교되었다. 293 숙주 세포로부터 정제된 단일 예시적인 ProTriTAC 분자에 대한 대조군 및 스트레스 샘플의 분석 SEC로부터의 크로마토그램의 오버레이가 아래에 묘사되어 있다.

[0304] 결과는 ProTriTAC가 CHO 안정한 폴로부터의 보통의 TriTAC에 필적하는 수율로 생산되었다는 것; 및 단백질은 1 주 동안 반복된 동결-해동과 37°C 후에 안정적이었다는 것 나타낸다.

[0305] D. 생체내 3주간 사이노물구스 원숭이 약동학 연구에서 ProTriTAC의 기능적 차폐 및 안정성의 입증

[0306] 단일 용량의 PSMA-표적화 ProTriTAC (서열 번호: 119), 절단 불가능한 ProTriTAC (서열 번호: 120), 차폐되지 않은/절단 불가능한 TriTAC (서열 번호: 123) 및 프로테아제-활성화된 ProTriTAC (서열 번호: 121)를 모방한 활성 약물을 정맥 주사를 통해 0.1mg/kg으로 사이노물구스 원숭이에 투여하였다. 혈장 샘플은 표지된 시점에 수집되었다. ProTriTAC 농도는 MSD 분석 (Meso Scale Diagnostic, LLC)에서 비오틴화된 제조합 인간 PSMA (R&D 시스템) 및 11D3 클로닝된 세포-태그된 항-CD3 이디오타입 항체로 리간드 결합 분석을 사용하여 결정되었다. 약동학적 매개변수는 정맥내 볼루스 투여 경로와 일치하는 비-구획 접근법을 사용하여 Phoenix WinNonlin 약동학적 소프트웨어를 사용하여 추정되었다.

[0307] 생체내 전구약물 전환율을 계산하기 위해, P는 전구약물의 농도이고, A는 활성 약물의 농도이고, k_a 는 순환 중 전구약물 활성화의 속도이고, $k_{c,P}$ 는 전구약물의 청소율이고 $k_{c,A}$ 는 활성 약물의 청소율인 다음의 미분 방정식의 시스템을 풀어 순환 중인 활성 약물의 농도를 추정하였다.

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

[0308]

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

[0309]

[0310] 전구약물, 활성 약물 및 절단 불가능한 전구약물 대조군 ($k_{c,NCLV}$)의 청소율은 사이노물구스 원숭이에서 경험적으로 결정되었다. 순환에서 전구약물 활성화의 속도를 추정하기 위해, 본 발명자들은 절단 가능한 전구약물과 절단 불가능한 전구약물의 청소율 간의 차이가 순환에서 비-특이적 활성화에서만 발생한다고 가정했다. 따라서, 순환중인 활성 약물로의 전구약물 전환율은 절단 불가능한 전구약물에서 절단 가능한 전구약물의 청소율을 차감함에 의해 추정했다.

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

[0311]

[0312] 순환중인 전구약물의 초기 농도는 경험적으로 결정되었고 활성 약물의 초기 농도는 제로인 것으로 가정되었다.

[0313] **결과 및 논의**

[0314] 실시예 13의 결과는, 치료 활성이 혈청 알부민과 활성 폴리펩타이드 둘 모두에 결합하는 차폐 도메인에 의해 차폐되는, 사이토카인 또는 이의 기능적 단편 또는 뮤테인 또는 항-CD3 scFV와 같은 원하는 치료 활성을 갖는 폴리펩타이드를 함유하는 융합 단백질이 제조될 수 있음을 나타낸다. 차폐 도메인은 프로테아제 절단 가능한 링커를 통해 활성 도메인에 작동 가능하게 연결된다. 결과는 이 유형의 융합 단백질이 종양에서와 같이 치료 활성의 원하는 위치에서 프로테아제 절단시 활성화되는 비활성 단백질로서 투여될 수 있음을 나타낸다.

[0315] 실시예 13에서 사용된 융합 단백질의 아미노산 서열은 서열 번호: 116-123으로 제공된다.

[0316] 샘플 융합 단백질 작제물은 표 3에 자세히 설명되어 있다. 표 3에서 "L"은 "링커"의 약어이고 "cleav. link."는 "절단 가능한 링커"의 약어이다. 다른 약어 "mIFNg"는 마우스 인터페론 감마 (IFNg)를 나타내고; "hAlbumin"은 인간 혈청 알부민 (HSA)을 나타내고; "mAlbumin"은 마우스 혈청 알부민을 나타낸다.

작제물 명	작제물 상세
ACP63	항-FN CGS-2 scFv (Vh/Vl)-6xHis
ACP12	(항-EpCAM)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-차단제-6xHis
ACP13	(항-EpCAM)-차단제 2-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP14	차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP15	차단제 2-링커-(항-HSA)-링커-(절단가능한 링커)- IL2 -6xHis
ACP16	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(절단가능한 링커)-차단제 2-6xHis
ACP17	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(절단가능한 링커)-차단제 2-6xHis
ACP18	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-vh(절단가능한 링커)-vl-6xHis
ACP19	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-링커-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM) -6xHis
ACP20	IL2-(절단가능한 링커)-차단제 2-6xHis
ACP21	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-6xHis
ACP22	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM)-6xHis
ACP23	(항-FOLR1)-(절단가능한 링커)-차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)- IL2-6xHis
ACP24	(차단제 2)-(절단가능한 링커)-(IL2)-6xHis
ACP25	차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP26	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제(NARA1 Vh/Vl)
ACP27	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제(NARA1 Vl/Vh)
ACP28	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-(NARA1 Vh/Vl)-링커-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM)
ACP29	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-(NARA1 Vl/Vh)-링커-(항-HSA)-링커-(항-EpCAM)
ACP38	IL2-(절단가능한 링커)-차단제-(항-HSA)-(항-EpCAM)-6xHis
ACP39	(항-EpCAM)-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-차단제 2-(절단가능한 링커)-IL-2-6xHis
ACP40	CD25ecd-링커-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP41	IL2-(절단가능한 링커)-링커-CD25ecd-6xHis
ACP42	(항-HSA)-링커-CD25ecd-링커-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP43	IL2-(절단가능한 링커)-링커-CD25ecd-링커-(항-HSA)-6xHis
ACP44	IL2-(절단가능한 링커)-링커-CD25ecd-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP45	(항-HSA)-(절단가능한 링커)-차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis

[0317]

ACP46	IL2-(절단가능한 링커)-링커 L-vh(절단가능한 링커)vl-링커-(항-HSA)-L-(항-EpCAM)-6xHis
ACP47	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단 가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제 2-6xHis
ACP48	IL2-(절단가능한 링커)-차단제 2-링커-(항-HSA)-6xHis
ACP49	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-링커-(항-HSA)-6xHis
ACP92	(항-HSA)-(16mer 절단가능한 링커)-IL2-(16mer 절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP93	(항-EpCAM)-(항-HSA)-(항-EpCAM)-차단제 2-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP94	(항-EpCAM)-(항-HSA)-차단제 2-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP95	(항-EpCAM)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-IL2-6xHis
ACP96	(항-EpCAM)-(16mer 절단가능한 링커)-IL2-(16mer 절단가능한 링커)-(항-HSA)
ACP97	(항-EpCAM)-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP99	(항-EpCAM)-링커-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP100	(항-EpCAM)-링커-IL2-6xHis
ACP101	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-6xHis
ACP102	(항-EpCAM)-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제-6xHis
ACP103	IL2-(절단가능한 링커)-링커-차단제 2-링커-(항-HSA)-링커-(anti-FOLR1)-6xHis
ACP104	(항-FOLR1)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제 2-6xHis
ACP105	차단제 2-링커-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-(항-FOLR1)-6xHis
ACP106	(항-FOLR1)-링커-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-차단제-링커-(절단가능한 링커)-IL2 -6xHis
ACP107	차단제 2-링커-(항-HSA)-(절단가능한 링커)-IL2-링커-(항-FOLR1)-6xHis
ACP108	(항-EpCAM)-IL2-(Dually 절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커-차단제-6xHis
ACP117	항-FN CGS-2 scFv (Vh/Vl)-6xHis
ACP118	NARA1 Vh/Vl 절단 불가능한
ACP119	NARA1 Vh/Vl 절단 가능한
ACP120	NARA1 Vl/Vh 절단 불가능한
ACP121	NARA1 Vl/Vh 절단 가능한
ACP124	IL2-링커-(항-HSA)-링커-링커-차단제(절단 불가능한_대조군)
ACP132	IL2-L-HSA
ACP141	IL2-L-hAlb
ACP142	IL2-(절단가능한 링커)-hAlb
ACP144	IL2-(절단가능한 링커)-HSA-LX-차단제-L-FOLR1
ACP145	FOLR1-L-IL2-(절단가능한 링커)-HSA-LX-차단제

ACP146	FOLR1-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-HSA-LX-차단제
ACP133	IL-2-6x His
ACP147	IL2-(절단가능한 링커)-HSA-LX-차단제-L-TAA
ACP148	TAA-L-IL2-(절단가능한 링커)-HSA-LX-차단제
ACP149	TAA-(절단가능한 링커)-IL2-(절단가능한 링커)-HSA-LX-차단제
ACP153	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP154	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP155	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP156	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2
ACP157	IL2-(절단가능한 링커)-(항-HSA)-링커(절단가능한 링커)-차단제 2

서열 표

서열 번호	명칭	서열
1	인간 IL-2	MYRMQLLSCL ALSLALVTNS APTSSSTKKT QLQLEHLLLD LQMILNGINN YKNPKLTRML TFKFYMPKKA TELKHLQCLE EELKPLEEVL NLAQSKNFHL RPRDLISNIN VIVLELKGSE TTFMCEYADE TATIVEFLNR WITFCQSIISTLT
2	인간 혈청 알부민	MKWVTFISLL FLFSAYSRG VFRRDAHKE VAHRFKDLGE ENFKALVIA FAQYLQQCPF EDHVKLNEV TEFAKTCVAD ESAENCDKSL HTLFGDKLCT VATLRETYGE MADCCAKQEP ERNECFLQHK DDNPNLRLV RPEVDVMCTA FHDNEETFLK KYLIEIARRH PYFYAPELFF FAKRYKAAFT ECCQAADKAA CLPKLDELRL DEGKASSAKQ GLKCSLQKF GERAFAKAWAV ARLSQRFPKA EFAEVSCLVT DLTQVHTECC HGDLLCADD RADLAKYICE NQDSISSKLK ECCEKPLEK SHCIAEVEND EMPADLPSLA ADFGSKDVC KNYAEAKDVF LGMFLYERAR RHPDYSVLL LRLAKTYETT LEKCCAAADP HECYAKVFDE FKPLVEEPQN LIQNCLEFE QLGEYKFQNA LLVRYTKKVP QVSTPTLVEV SRNLGKVGSK CCKHPEAKRM PCAEDCLSVF LNQLCVLHEK TPVSDRVTKC CTESLVNGRPCFSALEVDETYVPKEFNAETFTFHADICTLSEKERQIKKQTALV ELVKHK PKATKEQLKAVMDDFAAFVEKCKKADDKET CFAEEGKKLVAASQAALGL
45	ACP12 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDDS VKGRFTISRDNNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCNALYGTQVTVSSggggsggg gsgggsggsaptssstktqlqlehlldlqmilnginnyknpltrmltfkfympkkelhlqcleelpleevlnla qsknfhlprdlisninivilelkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGGPGAGMKGLPGSEVQ LVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESV KGRFTISRDNNAKTTLVQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQGTTLTVSSggggsgggsgg ggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYTLAWVRQAPGKGLEWVAIDSSSYTYS PDTVRGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTITVTVSSG GGGSGGGSGGGSGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGTNVGWYQQKPKGAP KALIYASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPYTFGGGKVEIKH HHHHH
46	ACP13 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDDS VKGRFTISRDNNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCNALYGTQVTVSSggggsggg gsgggsggsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSYTLAWVRQAPGKGLEWVAIDSSS YTSPDTPVRGRFTISRDNNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTITV VSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGTNVGWYQQKPK GKAPKALIYASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPYTFGGGKTKV EIKggggsgggsgggsggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNNAKTTLVQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSSQ

[0320]

[illegible]

[0321]

		QPEDFATYYCQYYTYPTFYGGGKTVEIKHHHHHH
51	ACP18 (IL2 융합 단백질)	QVQLQESGGGLVQAGGSRLSCAASGRISIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLPEDTGVIYCINALYGTLDYWGKGTVTVSSgggsgsgggsagssggsaptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmrmtfkfymppkkatelkhlcleeelpkeevlnlaqsknfhrlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMWVRQAPGKLEWVSSISGSGRDITYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSQQGLTVTVSSgggsgsggsgsggsgsggsgsggsgsggsgEQVLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAADSSSYTSPDTRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTTVTVSSgggpgpagmkglpgsDIQMTQSPSSLASVGDRTITCKASQNVTGNVGWYQQKPKGAPKALIIYSASFRRSFGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYTYPTFYGGGKTVEIKHHHHHHH
52	ACP19 (IL2 융합 단백질)	aptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmrmtfkfymppkkatelkhlcleeelpkeevlnlaqsknfhrlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsistltSGGPGPAGMKGLPGSgggsgsggsgsggsgsggsgsggsgsggsgEQVLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAADSSSYTSPDTRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCKASQNVGTNVGWYQQKPKGAPKALIIYSASFRRSFGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYTYPTFYGGGKTVEIKgggsgsggsgsggsgEQVLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMWVRQAPGKLEWVSSISGSGRDITYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLVSQQGLTVTVSSgggsgsggsgsggsgsQVQLQESGGGLVQAGGSRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGVIYCINALYGTLDYWGKGTVTVSSHHHHHH**
53	ACP20 (IL2 융합 단백질)	aptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmrmtfkfymppkkatelkhlcleeelpkeevlnlaqsknfhrlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAADSSSYTSPDTRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCKASQNVTGNVGWYQQKPKGAPKALIIYSASFRRSFGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYTYPTFYGGGKTVEIKHHHHHHH
54	ACP21 (IL2 융합 단백질)	aptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmrmtfkfymppkkatelkhlcleeelpkeevlnlaqsknfhrlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsistltSGGPGPAGMKGLPGSgggsgsggsgsggsgsggsgsggsgsggsgEQVLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAADSSSYTSPDTRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCKASQNVGTNVGWYQQKPKGAPKALIIYSASFRRSFGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYTYPTFYGGGKTVEIKHHHHHHH
55	ACP22 (IL2 융합 단백질)	aptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmrmtfkfymppkkatelkhlcleeelpkeevlnlaqsknfhrlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsistltSGGPGPAGMKGLPGSgggsgsggsgsggsgsggsgsggsgsggsgEQVLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAADSSSYTSPDTRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGSGGGGSGGGGSDIQMTQSPSSLASVGDRTITCKASQNVGTNVGWYQQKPKGAPKALIIYSASFRRSFGSGSGSDFTLTISSLQPEDFATYYCQYYTYPTFYGGGKTVEIKHHHHHHH

[0322]

[illegible]

		QKERKTTMQ SPMQPVDQAS LPGHCREPPP WENEATERIY HFVVGQMVYY 160 170 180 190 200 QCVQGYRALH RGAESVCKM THGKTRWTQP QLICTGEMET SQFPGEKPKQ 210 220 230 240 250 ASPEGRPESE TSCLVTTTDF QIQTEMAATM ETSIFTTEYQ VAVAGCVFLL 260 270 ISVLLSGLT WQRRQRKSRR TI
64	IL2Rb	10 20 30 40 50 MAAPALSWRL PLLILLPLA TSWASAAVNG TSQFTCFYNS RANISCVWSQ 60 70 80 90 100 DGALQDTSQ VHAWPDRRW NQTCELLPVS QASWACNLIL GAPDSQKLTT 110 120 130 140 150 VDIVTLRVLC REGVRWRVMA IQDFKPFENL RLMAPIQLV VHVETHRCNI 160 170 180 190 200 SWEISQASHY FERHLEFEAR TLSPGHTWEE APLTLKQKQ EWICLETLP 210 220 230 240 250 DTQYEFQVRV KPLQGEFTTW SPWSQPLAFR TKPAALGKDT IPWLGHLLVG 260 270 280 290 300 LSGAFGIIL VYLLINCRNT GPWLKKVLKC NTPDPSKFFS QLSSEHGGDV 310 320 330 340 350 QKWLSPPFPS SSFSPGGLAP EISPLEVLER DKVTQLLLQKQ DKVPEPASLS 360 370 380 390 400 SNHSLTSCFT NQGYFFHLP DALEIEACQV YFTYDPYSEE DPDEGVAGAP 410 420 430 440 450 TGSSPQLQP LSGEDDAYCT FPSRDDLLF SPSLLGGPSP PSTAPGGSQA 460 470 480 490 500 GEERMPPSLQ ERVPRDWDQP PLGPPTPGVP DLVDFQPPPE LVLREAGEEV 510 520 530 540 550 PDAGPREGVS FPWSRPPGQG EFRALNARLP LNTDAYLSLQ ELQGQDPTHL V
65	IL2Rg	10 20 30 40 50 MLKPSLPFTS LLFLQLPLG VGLNTTILTP NGNEDTTADF FLTTMPTDSL 60 70 80 90 100 SVSTLPLPEV QCFVFNVEYM NCTWNSSSEP QPTNLTLYW YKNSDNDKVQ 110 120 130 140 150 KCSHYLFSEE ITSGCQLQKK EIHLYQTFVV QLQDPREPRR QATQMLKLQN

[0325]

		160170180190200 LVIPWAPENL TLHKLSESQL ELNWNRRFLN HCLEHLVQYR TDWDHSWTEQ 210220230240250 SVDYRHKFSL PSVDGQKRYT FRVRSRFLNPL CGSAQHWSEW SHPIHWGSNT 260270280290300 SKENPFLFAL EAVVISVGSM GLIISLLCVY FWLERTMPRI PTLKNLEDLV 310320330340350 TEYHGNSAW SGVSKGLAES LQPDYSERLC LVSEIPPKGG ALGEGPGASP 360 CNQHSPLYWAP PCYTLKPET
66	ACP63 항-FN CGS-2 scFv	mdmrvpagllgllllwrgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYAMSWVRQAPGK GLEWVSAISGGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYQMNSLRAEDTAVYYCARGVGAFR PYRKHEWQGTLVTVSRgggsgggsgggsgSSELTQDPAVSVAGQTVRITCQGDSLRSY YASWYQKPGQAPVLIYVKNNRPSGIPDRFSGSSSGNTASLTGTAQAEADYYCNSSP FEHNLVVFGGGKLTVLHHHHHHEPEA
67	ACP38 IL-2 융합 단백질	mdmrvpagllgllllwrgarcaptssstktqlqlehlldlqmilnginnyknpltrmltfkfympkkelkhqlcl eeelkpleevlnlaqsknfhrlprdlisininvivlekgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYLAWVRQAPGKLEWVAAIDSS SYTSPDTPVRGFTISRDNKNSLYQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTITV VSSGGGGSGGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRTITCKASQNVGTNVGWYQQKP GKAPKALIYSASFYSYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPTFGGGTKV EIKgggsgggsgggsgggsgEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKG LEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNKNTLYQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLVTVSSgggsgggsgggsgggsgQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQ APGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPEDTGYYCNALYGT DYWGKGTQTVSSHHHHHHH
68	ACP39 IL-2 융합 단백질	mdmrvpagllgllllwrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGK QRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNKNTVYLMNSLKPEDTGYYCNALYGTIDYW GKGTQVTVSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMS WVRQAPGKLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNKNTLYQMNSLRPEDTAVYYC TIGGSLSVSSQGTTLTVSSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGF TFSSYLAWVRQAPGKLEWVAAIDSSSYTSPDTPVRGFTISRDNKNSLYQMNSLRAE DTAVYYCARDNWDALDYWGQGTITVTVSSGGGGSGGGGGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFYSYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQYYTYPTFGGKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSaptssstktqlqlehlldlq milnginnyknpltrmltfkfympkkelkhqlcldeekpleevlnlaqsknfhrlprdlisininvivlekgsettf mceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHHH**
69	ACP40 IL-2	mdmrvpagllgllllwrgarcelcdddppeiphatfkamaykegtmlnceckrgfrriksyslymictgnssshsw dnqcqctssatnttkvtqppeeqkerkttemqspmqpvdqaslpghcrepppweneateriyhfvvgqmv

[0326]

[illegible]

[0327]

[illegible]

		SLQPEDFATYYCQYYTYPTFGGGTKVEIKgggsgggsgggsgggEVQLVESGGGLVQPGNS LRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTL YLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGLTVTVSSHSHHHHH
79	ACP92 IL-2 융합 단백질	mdmrpvaqlglgllwlgarcEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTTLTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstktqlqlehlldlqmilnginnyknkplrmltkfympk katelkhlqcleelkpleevlnlaqsknfhrlprdlisininvivlekgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistlt SGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK LEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQ GTLTVSSHSHHHHH
80	ACP93 IL-2 융합 단백질	mdmrpvaqlglgllwlgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGK QRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCNAlyGTDYw GKGtQVTvSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSVSSQGLTVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDI MSWYRQAPGKQRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYC NAlyGTDYwGKGtQVTvSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGF TFSSYTLAWVRQAPGKLEWVAAIDSSSYTSPDVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAE DTAVYYCARDsNWDALDYWGQGTtTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSAS VGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQKPKGKAPKALIYASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTIS SLQPEDFATYYCQYYTYPTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSaptssstktqlqlehlldlq milnginnyknkplrmltkfymppkatelkhlqcleelkpleevlnlaqsknfhrlprdlisininvivlekgsettf mceyadetativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
81	ACP94 IL-2 융합 단백질	mdmrpvaqlglgllwlgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGK QRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCNAlyGTDYw GKGtQVTvSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSVSSQGLTVTVSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSY TLAWVRQAPGKLEWVAAIDSSSYTSPDVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYY CARDsNWDALDYWGQGTtTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVT ITCKASQNVGTNVGWYQKPKGKAPKALIYASFRYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPED FATYYCQYYTYPTFGGGTKVEIKSGGPGPAGMKGLPGSaptssstktqlqlehlldlqmilngin nyknkplrmltkfymppkatelkhlqcleelkpleevlnlaqsknfhrlprdlisininvivlekgsettfmceyade tativeflnrwitfcqsiistltHHHHHH
82	ACP95 IL-2 융합 단백질	mdmrpvaqlglgllwlgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGK QRELVARITRGGTISYDDSVKGRFTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCNAlyGTDYw GKGtQVTvSSgsgsgsgsgsgsgsgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWV RQAPGKLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIG GSLSVSSQGLTVTVSSSGGPGPAGMKGLPGSaptssstktqlqlehlldlqmilnginnyknkplrml tkfymppkatelkhlqcleelkpleevlnlaqsknfhrlprdlisininvivlekgsettfmceyadetativeflnrwit

[0329]

		fcqsiisttHHHHHH
83	ACP96 IL-2 융합 단백질	mdmrvaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGK QRELVARITRGGTISYDDSVKGRTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCYNALYGTDYW GKGQTQTVSSSGGPAGMKGLPGSaptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmltkfymppk katelkhqlcleeekpleevlnlaqsknfhlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsiistl tSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPNGSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK GLEWVSSIIGSGRDLYAESVKGRFISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTLVTVSSHHHHHH
84	ACP97 IL-2 융합 단백질	mdmrvaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGK QRELVARITRGGTISYDDSVKGRTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCYNALYGTDYW GKGQTQTVSSGggggsgggsggggsEVQLVESGGGLVQPNGSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSIIGSGRDLYAESVKGRFISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSSGGPAGMKGLPGSaptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpklt mltkfympkkatelkhqlcleeekpleevlnlaqsknfhlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnr wtfqcqiistltSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPNGSLRLSCAASGFTFSKFGMSW VRQAPGKGLEWVSSIIGSGRDLYAESVKGRFISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTI GGSLSVSSQGTLVTVSSHHHHHH
85	ACP99 IL-2 융합 단백질	mdmrvaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGK QRELVARITRGGTISYDDSVKGRTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCYNALYGTDYW GKGQTQTVSSGggggsgggsggggsaptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmltkfympkk atelkhqlcleeekpleevlnlaqsknfhlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsiistlt SGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPNGSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGL EWVSSIIGSGRDLYAESVKGRFISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQG TLVTVSSHHHHHH
86	ACP100 IL-2 융합 단백질	mdmrvaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGK QRELVARITRGGTISYDDSVKGRTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCYNALYGTDYW GKGQTQTVSSGggggsgggsggggsaptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmltkfympkk atelkhqlcleeekpleevlnlaqsknfhlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsiistlt HHHHH
87	ACP101 IL-2 융합 단백질	mdmrvaqllglllwlrgarcaptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmltkfympkkatelkhqlc eeekpleevlnlaqsknfhlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsiistltSGGPGPAG MKGLPGSEVQLVESGGGLVQPNGSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSIIG SGRDLYAESVKGRFISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTLVTVSSH HHHHH
88	ACP102 IL-2 융합 단백질	mdmrvaqllglllwlrgarcQVQLQESGGGLVQAGGSLRLSCAASGRIFSIDIMSWYRQAPGK QRELVARITRGGTISYDDSVKGRTISRDNAKNTVYLQMNSLKPEDTGYYCYNALYGTDYW GKGQTQTVSSSGGPAGMKGLPGSaptssstktqlqlehlldlqmilinginnyknpkltmltkfymp kkatelkhqlcleeekpleevlnlaqsknfhlprdlisininvilelgsettfmceyadetativefnrwtfcqsiistl tSGGPGPAGMKGLPGSEVQLVESGGGLVQPNGSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK GLEWVSSIIGSGRDLYAESVKGRFISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS

[0330]

[illegible]

[0331]

[illegible]

[0332]

	불가능 한	CQQSNFDPYTFGGGTKI FIKHHHHHHEPFA
97	ACP119 NARA1 Vh/V 절단 가능한	mdmrvpaqlglillwlgarcQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGYAFTNYLIEWVKRPGQ GLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRGDG YYAYFDVWGAGTTVTVSSSGPGPAGMKGLPGSDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQS VDYDGDGSYMNWYQKPGQPPKLLIYAASNLSEGIPARFSGSGSGDFTLNIHPVEEDAAT YYCQQSNEPDTYFGGGTKLEIKHHHHHHEPFA
98	ACP120 NARA1 VI/Vh 절단 불가능 한	mdmrvpaqlglillwlgarcDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGDGSYMNWYQK PGQPPKLLIYAASNLSEGIPARFSGSGSGDFTLNIHPVEEDAATYYCQQSNEPDTYFGGGT KLEIKggggsgggsgggsgggsgVQVLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGYAFTNYLIEWVKRPG QGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRGD GYAYFDVWGAGTTVTVSSHHHHHHEPFA
99	ACP121 NARA1 VI/Vh 절단 가능한	mdmrvpaqlglillwlgarcDIVLTQSPASLAVSLGQRATISCKASQSVDDYDGDGSYMNWYQK PGQPPKLLIYAASNLSEGIPARFSGSGSGDFTLNIHPVEEDAATYYCQQSNEPDTYFGGGT KLEIKSGGPGPAGMKGLPGSQVQLQQSGAELVRPGTSVKVSCASGYAFTNYLIEWVKRPG GQGLEWIGVINPGSGGTNYNEKFKGKATLTADKSSSTAYMQLSSLTSDDSAVYFCARWRG DGYAYFDVWGAGTTVTVSSHHHHHHEPFA
100	ACP124 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqlglillwlgarcaptsstktqlqlehlldlqmilnginnyknpltrmltkfymppkkatelkhlqcl eeelkpleevlnlaqsknfhlrplrdlisninivlelkgsettfmceyadativeflnrwitfcqsiiisttgggsgggg sggggsEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSG RDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNLSRPEDTAVVYCTIGGSLSVSSQGLTVTVSSHHH HHHEPFA
101	ACP132 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqlglillwlgarcaptsstktqlqlehlldlqmilnginnyknpltrmltkfymppkkatelkhlqcl eeelkpleevlnlaqsknfhlrplrdlisninivlelkgsettfmceyadativeflnrwitfcqsiiisttgggsgggg sggggsdahksevahrfklgeenfkavliafaaylqqcpfedhvkvlnevtefaktcvadesaencdskhtifgd klctvatlretygemadccakqeperneclqhkddnplprlvpepvdmtafhdneetfklkyeiarrrhpyfy apellffakrykaafteccqaadkaaclpkldeldegkassakqrikcaslqkgerafkawavarlsqrpfkaefae vsklvtdltkvhtecchgdllleccaddradlakycienqdsissklkecckeppllekshciaevendempadlpssaadt veskdvcknyaeakdvflgmfiyeyarrhpdysvlllraktyettlekccaaadphecaykvdefklpveepqnli kqncelfeqleykfqnallvrytkvpqvsptplvevsnlrgkvgskckhppeakrmpcaedydsvlnqlclvhek tpvsdrvtkccteslvnrpfcalsavedtyypkfeafnaetfthadictlsekerrqkktalvelvkhkpkatkeqlkav mddfaafvekckaddketcfaeegklkivaasqaalglHHHHHHHEPFA
102	ACP141 IL-2 융합 단백질	mdmrvpaqlglillwlgarcaptsstktqlqlehlldlqmilnginnyknpltrmltkfymppkkatelkhlqcl eeelkpleevlnlaqsknfhlrplrdlisninivlelkgsettfmceyadativeflnrwitfcqsiiisttgggsgggg sggggsdahksevahrfklgeenfkavliafaaylqqcpfedhvkvlnevtefaktcvadesaencdskhtifgd klctvatlretygemadccakqeperneclqhkddnplprlvpepvdmtafhdneetfklkyeiarrrhpyfy apellffakrykaafteccqaadkaaclpkldeldegkassakqrikcaslqkgerafkawavarlsqrpfkaefae vsklvtdltkvhtecchgdllleccaddradlakycienqdsissklkecckeppllekshciaevendempadlpssaadt

[0333]

[illegible]

[illegible]

[0335]

	단백질	kkatekhqlqleelkpleevlnlaqsknfhlprldisninvielkgsettfmceyadetativeflnrwtfcqsiist tSGGPGPAGMKGLPGSEVLQVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGK GLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSS QGTTLTVSSggggsggggsggggsggggsggggsGGGPGPAGMKGLPGSEVLQVESG GGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSTYLAWVRQAPGKGLEWVAIDSSSYTSPDTVRGRFTIS RDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGGS GGGGSIDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASF RYSGVPSRFSGSGSGDTFTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPTYTFGGGTKEIKHHHHHHEPEA
111	ACP153 (IL-2 접합체)	mdmrvpaqlglillwlgarcaptsstskktqlqlehlldlqmilnginnyknkplrmltfkfympk katekhqlqleelkpleevlnlaqsknfhlprldisninvielkgsettfmceyadetativeflnrwtfcqsiist tsggpGAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTTLTVSSg ggsggggsggggsggggsggggsgggsggpGAGLYAQpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRL SCAASGFTFSSTYLAWVRQAPGKGLEWVAIDSSSYTSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSIDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFYSYSGVPSRFSGSGS GTDFLTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPTYTFGGGTKEIKHHHHHHEPEA
112	ACP154 (IL-2 접합체)	mdmrvpaqlglillwlgarcaptsstskktqlqlehlldlqmilnginnyknkplrmltfkfympk katekhqlqleelkpleevlnlaqsknfhlprldisninvielkgsettfmceyadetativeflnrwtfcqsiist tsggpPGGAGIGpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTTLTVSSg ggsggggsggggsggggsggggsgggsggpPGGAGIGpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSTYLAWVRQAPGKGLEWVAIDSSSYTSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSIDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFYSYSGVPSRFSGSGS GTDFLTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPTYTFGGGTKEIKHHHHHHEPEA
113	ACP155 (IL-2 접합체)	mdmrvpaqlglillwlgarcaptsstskktqlqlehlldlqmilnginnyknkplrmltfkfympk katekhqlqleelkpleevlnlaqsknfhlprldisninvielkgsettfmceyadetativeflnrwtfcqsiist tsggpALFKSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTTLTVSSg ggsggggsggggsggggsggggsgggsggpALFKSFPpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS CAASGFTFSSTYLAWVRQAPGKGLEWVAIDSSSYTSPDTVRGRFTISRDNAKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYYCARDNWDALDYWGQGTITVTVSSGGGSGGGGSGGGGSGGGSIDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFYSYSGVPSRFSGSGS GTDFLTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPTYTFGGGTKEIKHHHHHHEPEA
114	ACP156 (IL-2 접합체)	mdmrvpaqlglillwlgarcaptsstskktqlqlehlldlqmilnginnyknkplrmltfkfympk katekhqlqleelkpleevlnlaqsknfhlprldisninvielkgsettfmceyadetativeflnrwtfcqsiist tsggpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKGLEWVSSISG SGRDTLYAESVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTTLTVSSg ggsggggsggggsggggsggggsgggsggpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLS

[0336]

		LSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAIDSSSYTYSPTVRGRFTISRDNKNSLYLQ MNSLRAEDTAVYVCARDSNWDALDYWGQGTTVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQ SPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQKPGKAPKALIYSASFYSGVPSRFSGSGS GTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPTFGGGTKVEIKHHHHHHEPEA
115	ACP157 (IL-2 접합체)	mdmrvpaaqlglilwlgarcaptssstktqlqlhlldlqmilnginnyknktrmltfkfympkkatelkhlqcl eeelkpleevlnlaqsknfhlrprdlisininvivielkgsettfmceyadetativeflnrwitfcqsiistltsggpPGGP AGiGalfkssfpPLAQKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQ APGKGLEWVSSISGSGRDTLYAESVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSL SVSSQGTTLTVSSggggsgggsgggsgggsgggsgggsgggsggpPGGPAgiGalfkssfpPLA QKLKSSpgsEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTFSSYTLAWVRQAPGKGLEWVAID SSSYTYSPTVRGRFTISRDNKNSLYLQMNSLRAEDTAVYVCARDSNWDALDYWGQGT TVTVSSGGGGSGGGSGGGSDIQMTQSPSSLSASVGDRVTITCKASQNVGTNVGWYQQ KPGKAPKALIYSASFYSGVPSRFSGSGSGTDFTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPTFGGGT KVEIKHHHHHHEPEA
116	EGFR (G8) 전구약 물 C1486	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDNEEPGGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTTLTVS SGGGGKPLGLQARVVGGGGTQTVTQEPSTLVSPGGTVTLTCASTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVF GGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTSL CAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAINWASGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEDYWGQGTTLTVSSHHHHHH
117	EGFR (G8) 절단 불가능 한 전구약 물 C1756	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDNEEPGGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGTTLTVS SGGGSGGGSGGGVVGGGGTQTVTQEPSTLVSPGGTVTLTCASTGAVTSGNYPNWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVF GGGTKLTVLGGGGSGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTSL CAASGRTFSSYAMGWFRQAPGKEREFVAINWASGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQ MNSLRAEDTAVYYCAAGYQINSGNYNFKDYEDYWGQGTTLTVSSHHHHHH
118	EGFR (G8) 활성 약물 C1300	VVGGGGTQTVTQEPSTLVSPGGTVTLTCASTGAVTSGNYPNWVQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFGGGTKLTVLGGGGS GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKGLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYIS YWAYWGQGTTLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTSLCAASGRTFSSYAMG WFRQAPGKEREFVAINWASGSTYYADSVKGRFTISRDNKNTLYLQMNSLRAEDTAVYYC AAGYQINSGNYNFKDYEDYWGQGTTLTVSSHHHHHH
119	PSMA	EVQLVESGGGLVQPGNSLRSLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDNEEPGGLEWVSSI

[0337]

	전구약 물 C1872	SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGLTVTVS SGGGGKPLGLQARVVGGGGTQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCASTGAVTSGNYPNWWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVF GGGKTLTVLGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLS CAASRFMISEYHMHVVRQAPGKLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNANTLYLQ MNSLKPEDTAVYYCDSYGRGQGTQTVTVSSHHHHHH
120	PSMA 절단 불가능 한 전구약 물 C1873	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQGGGGGLDGNPEEGGLEWVSSI SGSGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGLTVTVS SGGGSGGGSGGGSGGGGGTQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCASTGAVTSGNYPNWWVQ QKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVF GGGKTLTVLGGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINW VRQAPGKGLEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVY YCVRHANFGNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLS CAASRFMISEYHMHVVRQAPGKLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNANTLYLQ MNSLKPEDTAVYYCDSYGRGQGTQTVTVSSHHHHHH
121	PSMA 활성 약물 C1875	VVGGGGTQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCASTGAVTSGNYPNWWVQKPGQAPRGLIGGT KFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFVGGGKTLTVLGGGG GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVA RIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYIS YWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSAASRFMISEYHMH VVRQAPGKLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLKPEDTAVYYC DSYGRGQGTQTVTVSSHHHHHH
122	GFP TriTAC C646	QVQLVESGGALVQPGGSLRLSCAASGFPVNRYSMRWYRQAPGKEREWVAGMSSAGDRS SYEDSVKGRFTISRDDARNTVYLQMNSLKPEDTAVYYCNVNGFEYWGQGTQTVTVSSGG GGGGSGGSEVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLEWVSSISG SGRDTLYADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGLTVTVSSG GGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKLEWVARIR SKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANFGNSYISY AYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSGGGGSGTQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCASTGAVTSG NYPNWWVQKPGQAPRGLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLW YSNRWVFVGGGKTLTVLHHHHHHH
123	마스크 되지 않은/절 단 불가능 한 TriTAC	EVQLVESGGGLVQPGNSLRLSCAASGFTFSKFGMSWVRQAPGKLEWVSSISGSGRDTLY ADSVKGRFTISRDNAKTTLYLQMNSLRPEDTAVYYCTIGGSLSVSSQGLTVTVSSGGGGSGG GGGGVVGGGGTQTVVTQEPSTLTVSPGGTVTLTCASTGAVTSGNYPNWWVQKPGQAPR GLIGGTKFLVPGTPARFSGSLLGGKAALTLGSGVQPEDEAEYYCTLWYSNRWVFVGGGKTLTVL GGGGSGGGSGGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLKLSAASGFTFNKYAINWVRQAPGKG LEWVARIRSKYNNYATYYADQVKDRFTISRDDSKNTAYLQMNNLKTEDTAVYYCVRHANF GNSYISYWAYWGQGLTVTVSSGGGGSGGGSEVQLVESGGGLVQPGGSLTLSAASRFMIS

	C1874	EYHMHVVRQAPGKLEWVSTINPAGTTDYAESVKGRFTISRDNANTLYLQMNSLKPEDT AVYYCDSYGRGQGTQTVTVSSHHHHHH
124	차단제 2 (IL2 차단제)	mdmrvpagllgllllwlgarcEVQLVESGGGLVQPGGSLRLSCAASGFTSSYTLAWVRQAPGKG LEWVAIDSSSYTSPDVRGRFTISRDNAKNSLYLQMNSLRAEDTAVYYCARDNWDAL DYWGQGTQTVTVSSggggsgggsgggsgggDIQMTQSPSLSASVGDRTITCKASQNVGTNV GWYQKPGKAPKALISAFRYSRVSRFSGSGSDFTLTISLQPEDFATYYCQYYTYPY TFGGGTKEIKHHHHHHH

참조에 의한 통합

본 명세서에 인용된 모든 특허 및 비-특허 공보의 전체 개시내용은 각각 모든 목적을 위해 그 전체가 참고로 포
함된다.

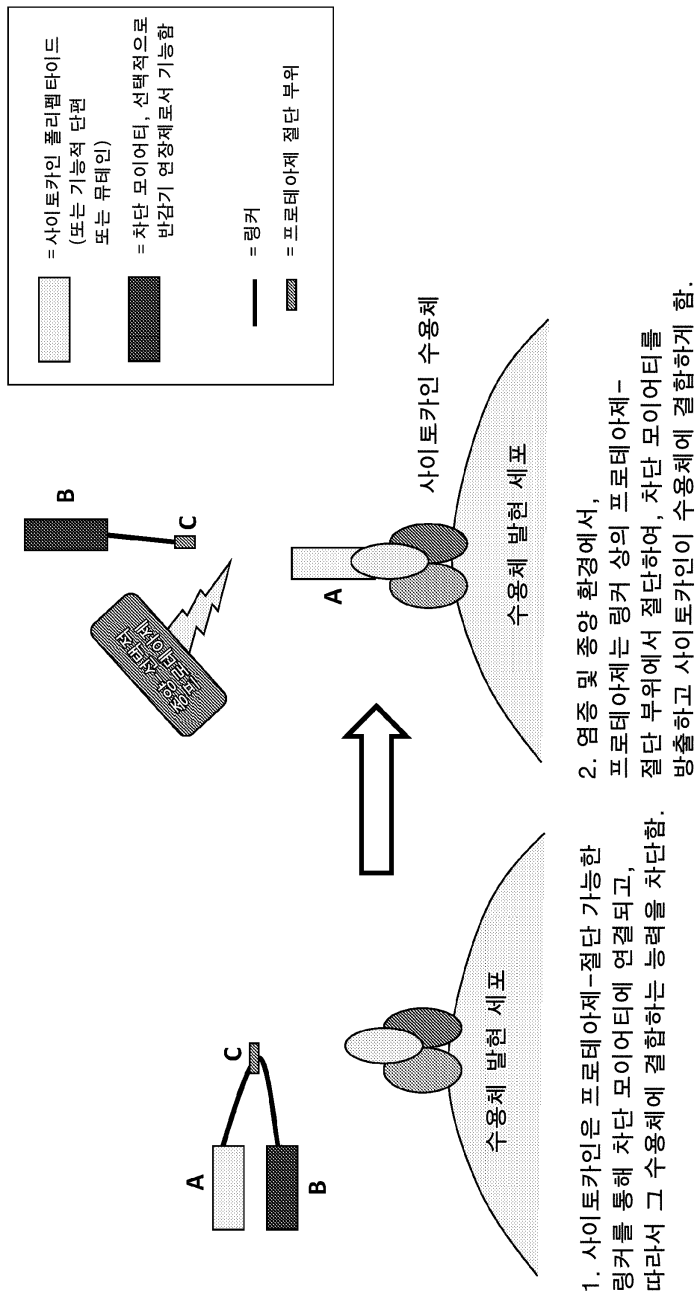
다른 실시형태

상기 제시된 개시내용은 독립적인 유용성을 갖는 다수의 별개의 발명을 포함할 수 있다. 이들 발명 각각이 바람
직한 형태(들)로 개시되었지만, 수많은 변형이 가능하기 때문에 본 명세서에 개시되고 예시된 그의 특정 실시형
태는 제한적인 의미로 고려되어서는 안된다. 본 발명의 주제는 본 명세서에 개시된 다양한 요소, 특징, 기능 및
/또는 특성의 모든 신규하고 불명확한 조합 및 하위조합을 포함한다. 다음의 청구범위는 특히 새롭고 불명료한

것으로 간주되는 특정 조합과 하위조합을 지적한다. 특징, 기능, 요소 및/또는 특성의 다른 조합 및 하위조합으로 구현된 발명은 본 출원, 본 출원에서 우선권을 주장하는 출원, 또는 관련 출원에서 청구될 수 있다. 상이한 발명에 관한 것이든 동일한 발명에 관한 것이든, 그리고 원래의 청구범위와 비교하여 범위가 더 넓거나, 더 좁거나, 동일하거나, 다른지 여부에 관계없이 이러한 청구범위는 또한 본 개시내용의 발명의 주제 내에 포함된 것으로 간주된다.

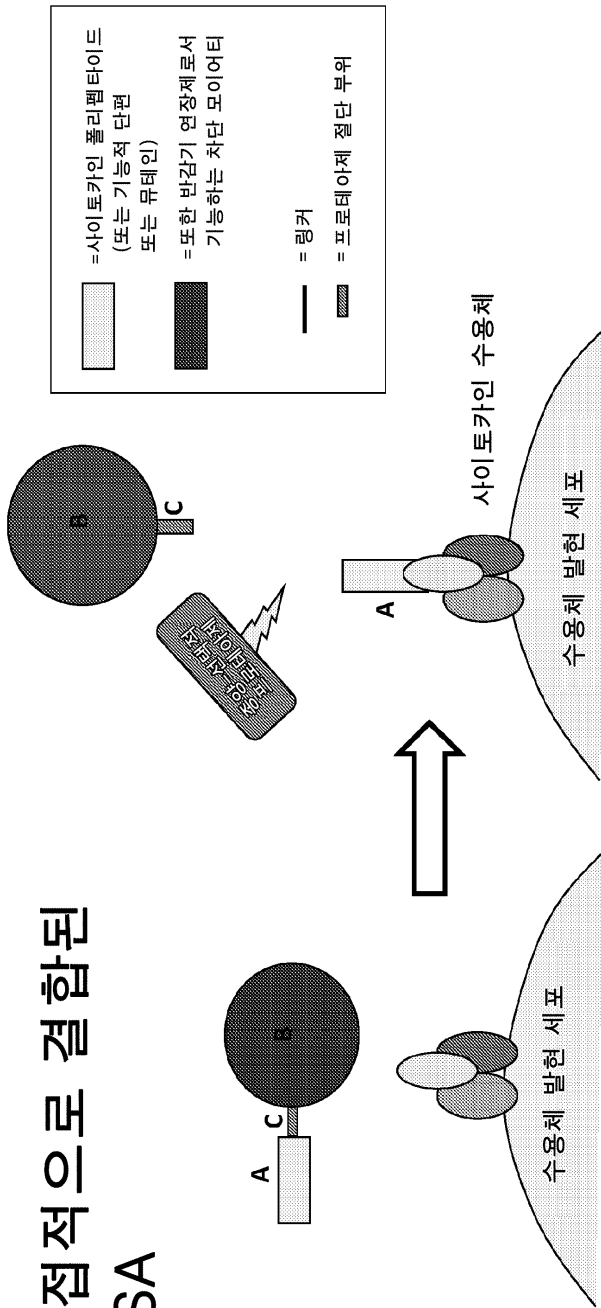
도면

도면1a



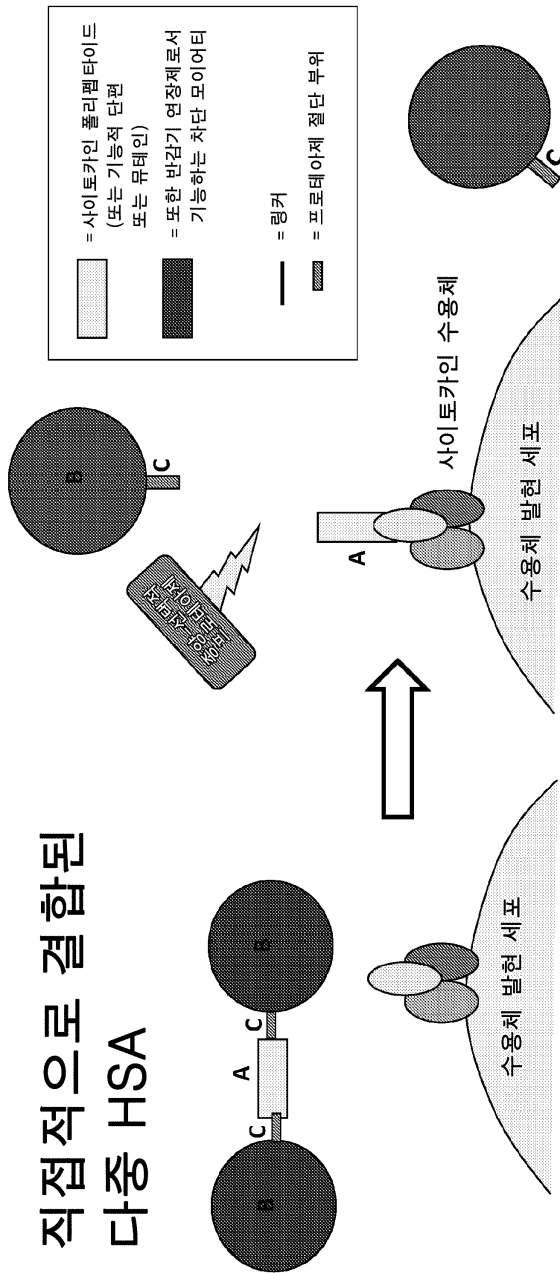
도면 1b

제1회 전국동시지방선거
HSA



1. 사이토카인은 피로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함.
2. 염증 및 종양 환경에서, 피로테아제는 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여, 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함.

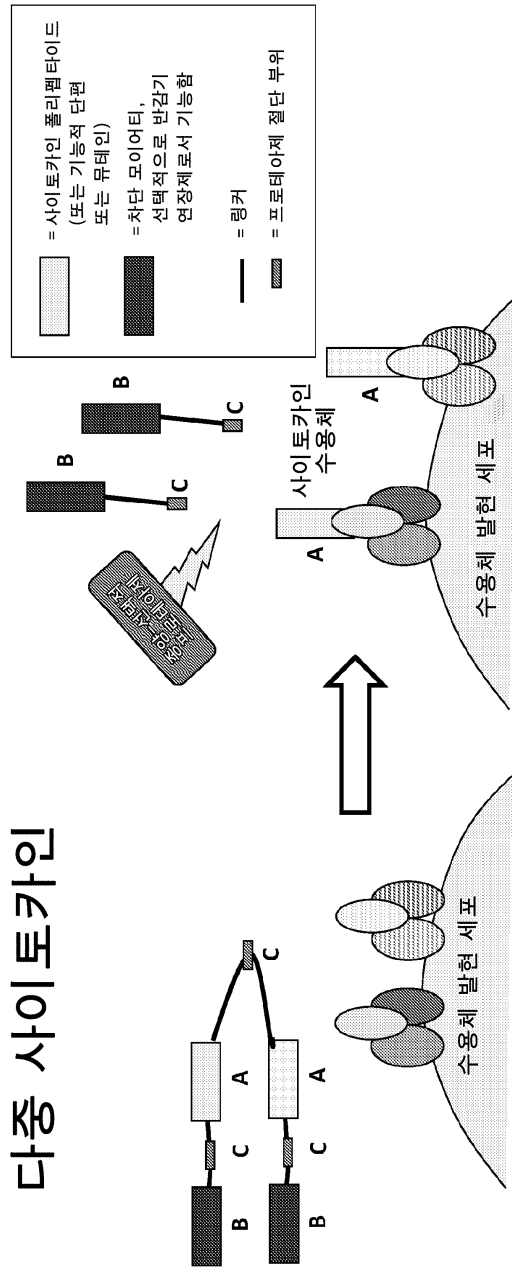
도면1c



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

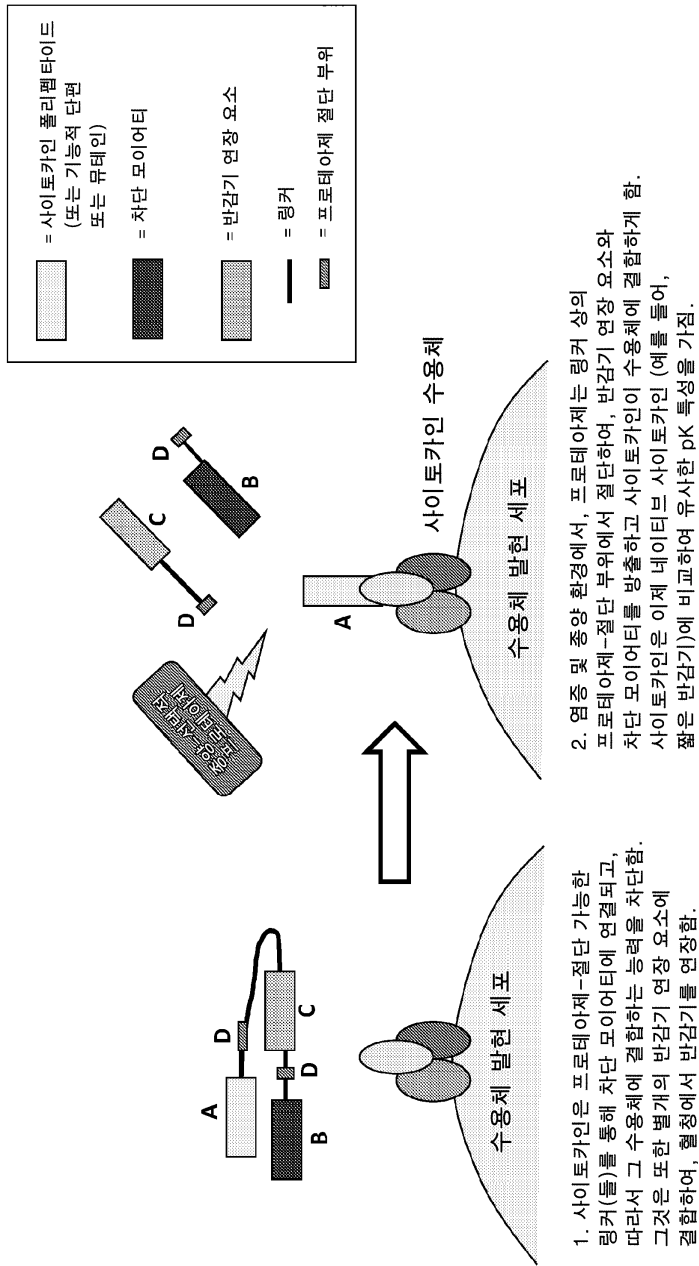
2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여, 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함. 사이토카인은 이제 네이티브 사이토카인 (예를 들어, 짧은 반감기)에 비교하여 유사한 pK 특성을 가짐.

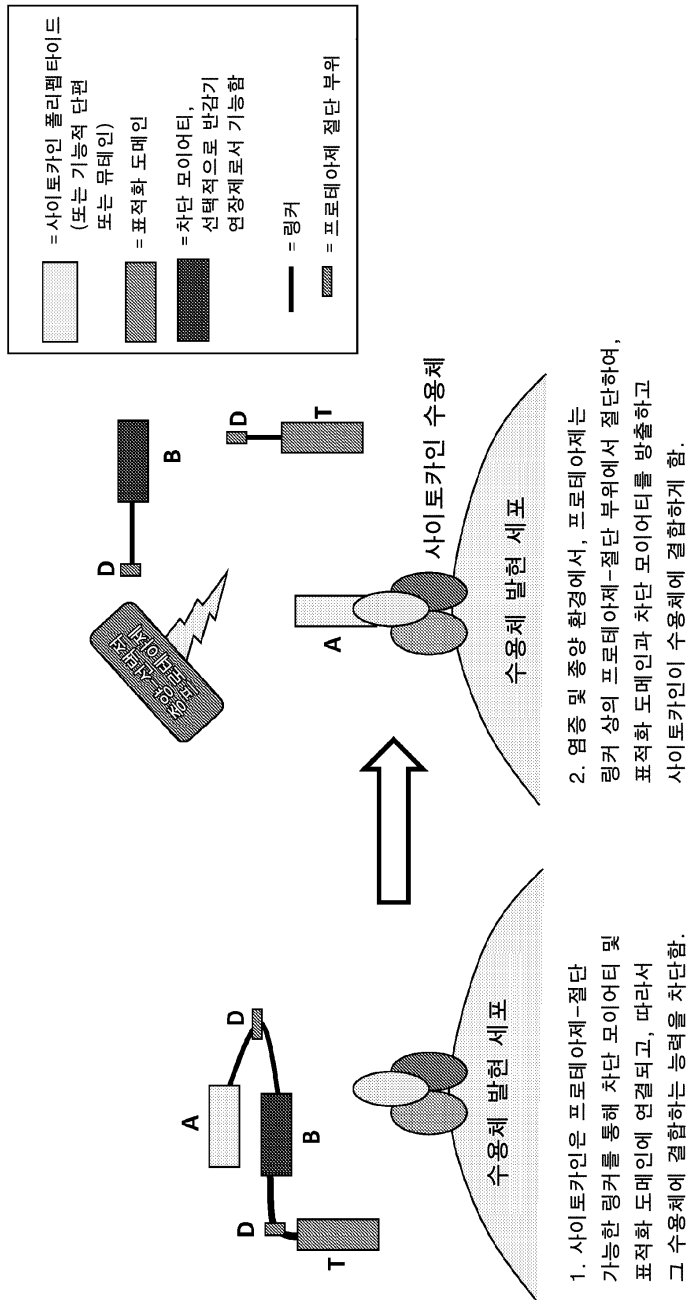
도면1d



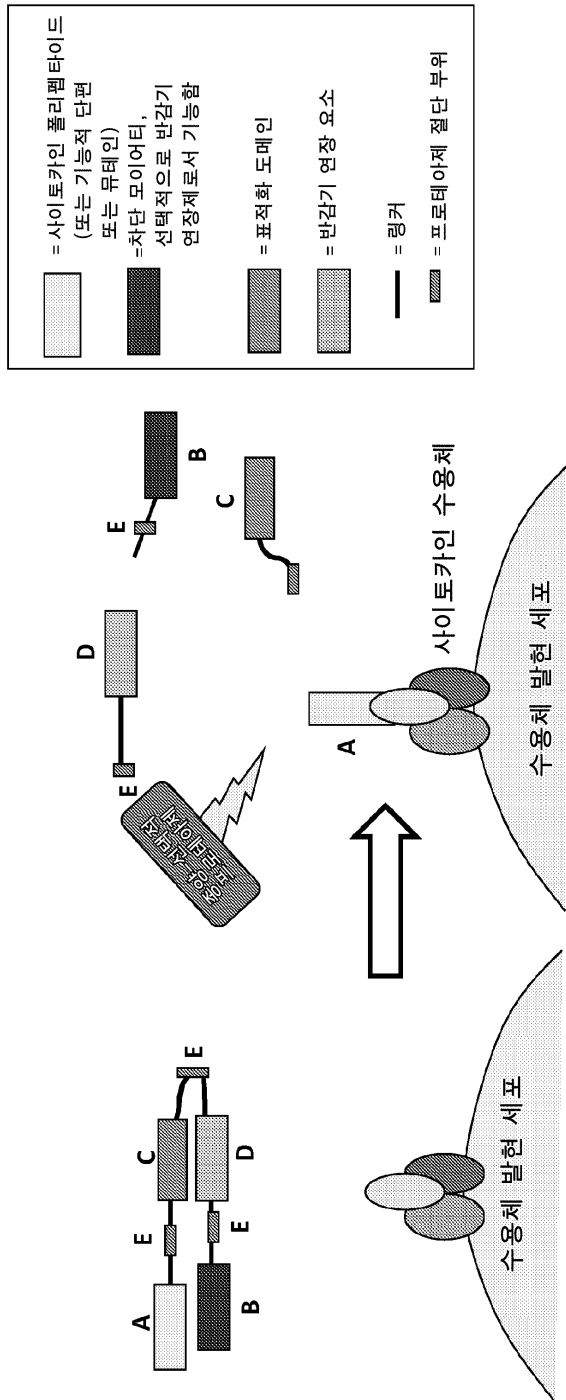
1. 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한 링커를 통해 차단 모이어티에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함. 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함.
2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는 링커 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여, 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함.

도면2



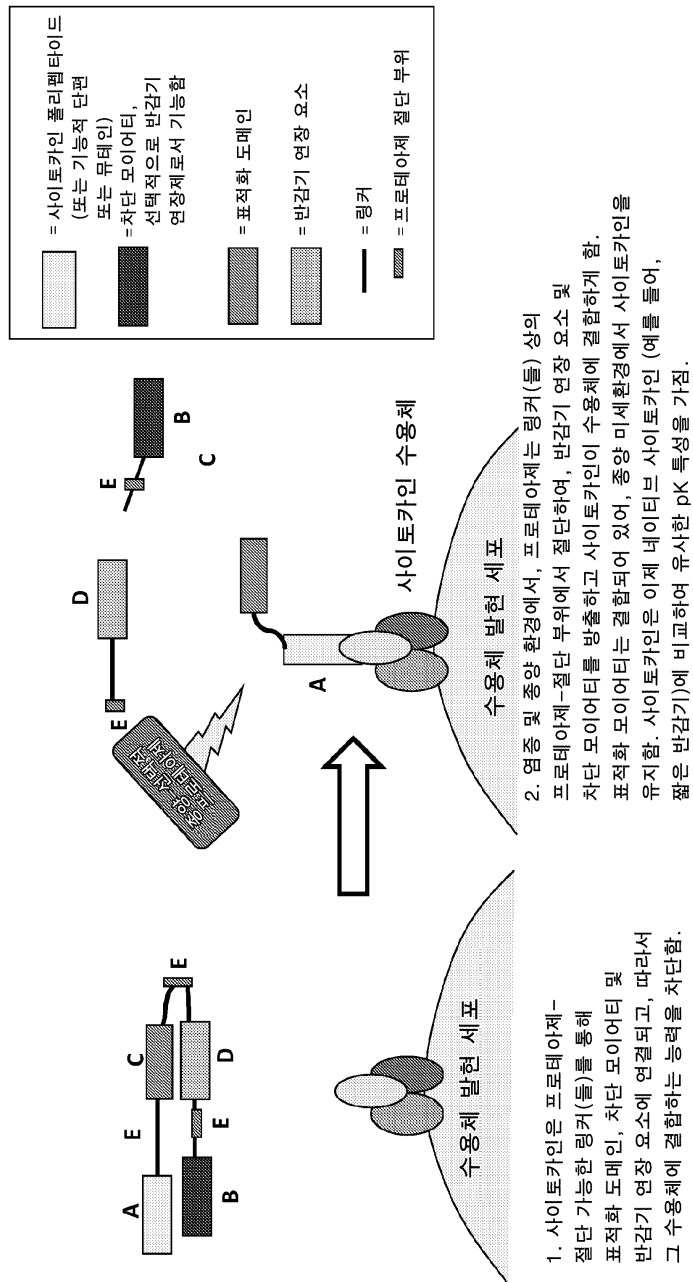


도면4a

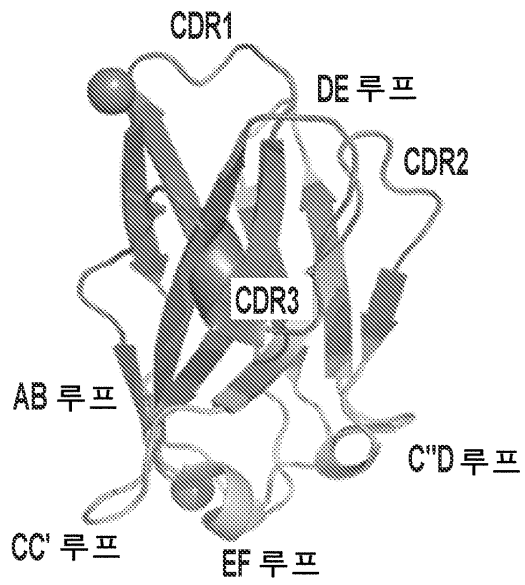


1. 사이토카인은 프로테아제-절단 가능한 링커(들)를 통해 표적화 도메인, 차단 모이어티 및 반감기 연장 요소에 연결되고, 따라서 그 수용체에 결합하는 능력을 차단함.
2. 염증 및 종양 환경에서, 프로테아제는 링커(들) 상의 프로테아제-절단 부위에서 절단하여, 반감기 연장 요소, 표적화 도메인 및 차단 모이어티를 방출하고 사이토카인이 수용체에 결합하게 함. 사이토카인은 이제 네이티브 사이토카인(예를 들어, 짧은 반감기)에 비교하여 유사한 pK 특성을 가짐.

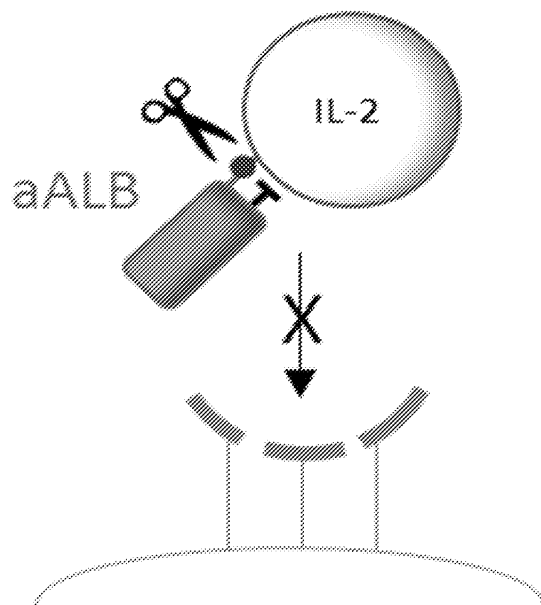
도면4b



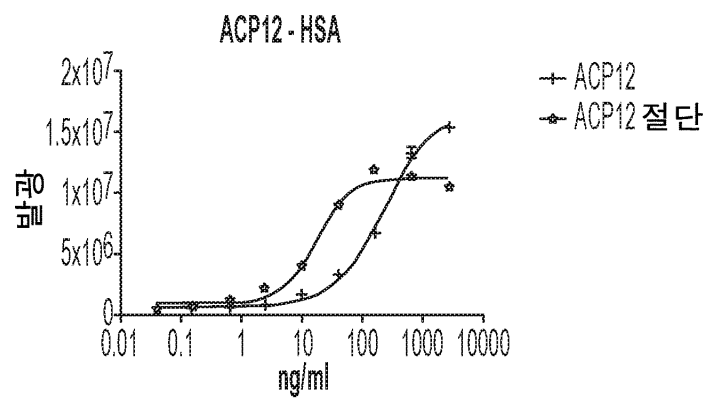
도면5



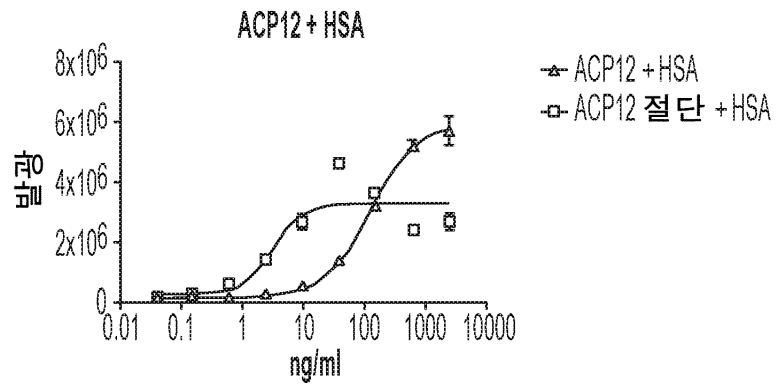
도면6



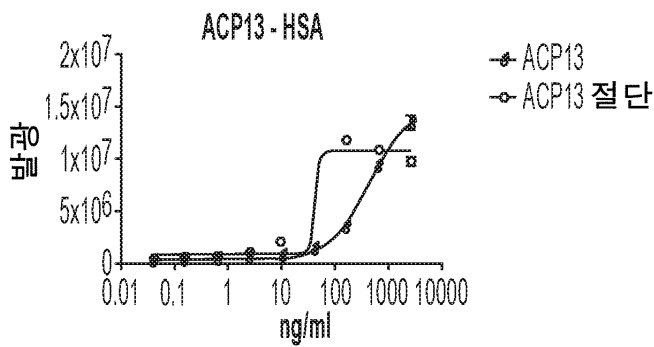
도면7a



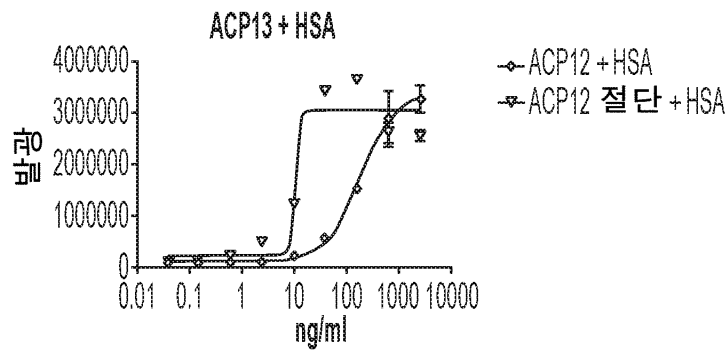
도면7b



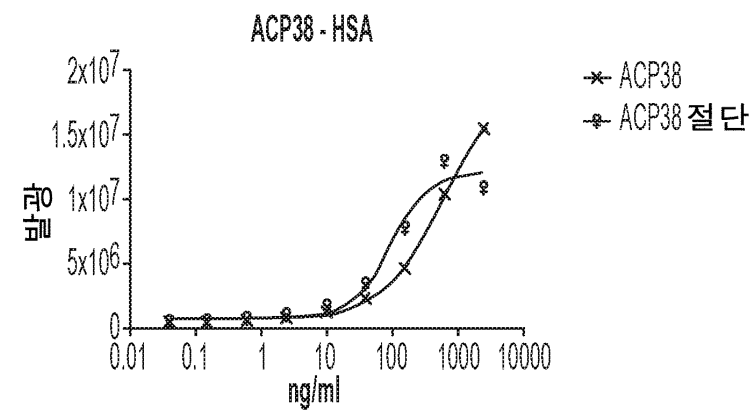
도면7c



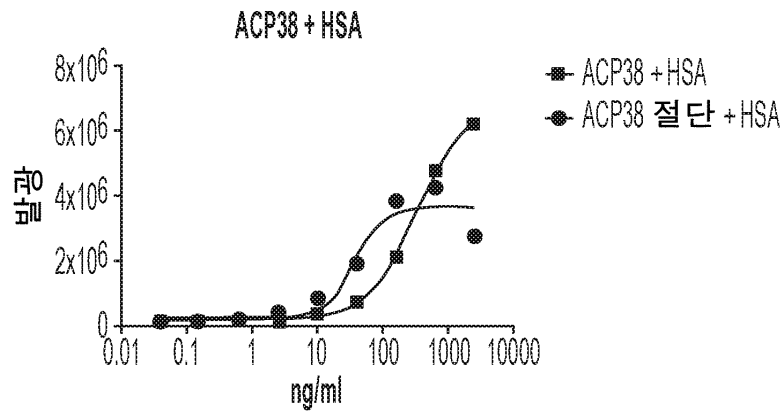
도면7d



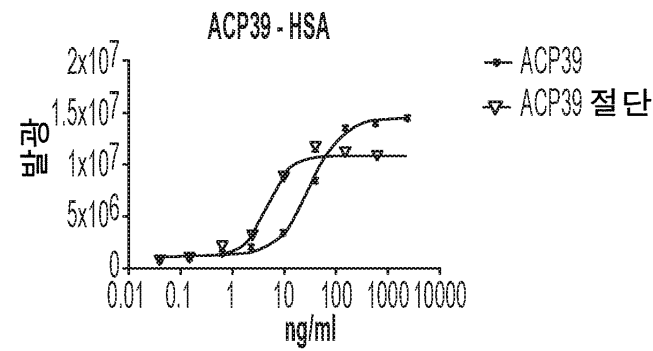
도면7e



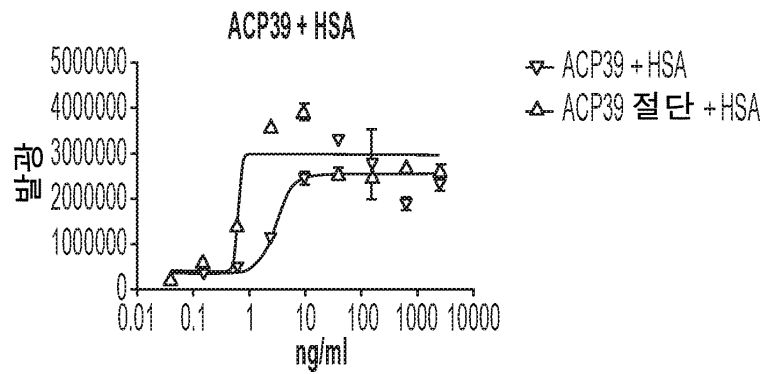
도면7f



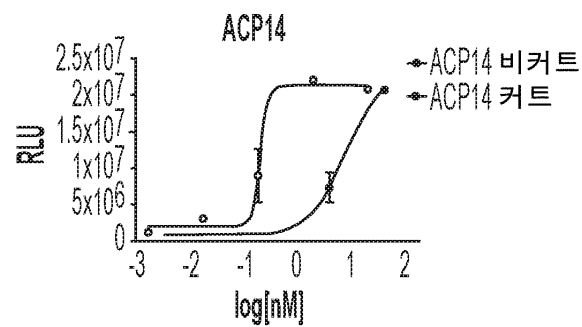
도면7g



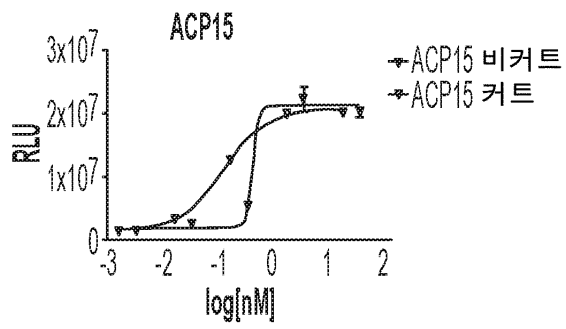
도면7h



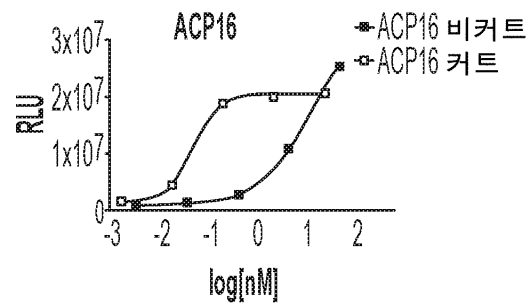
도면8a



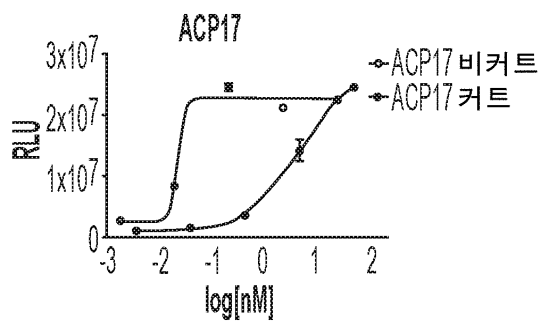
도면8b



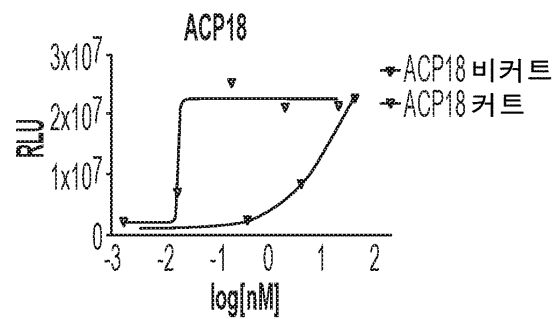
도면8c



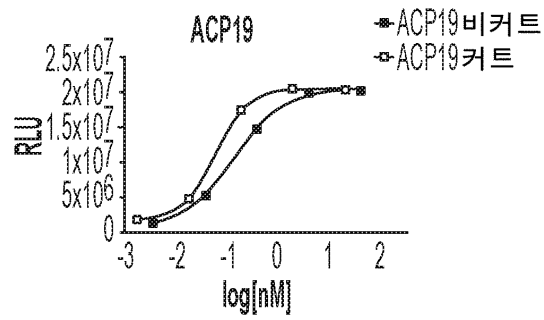
도면8d



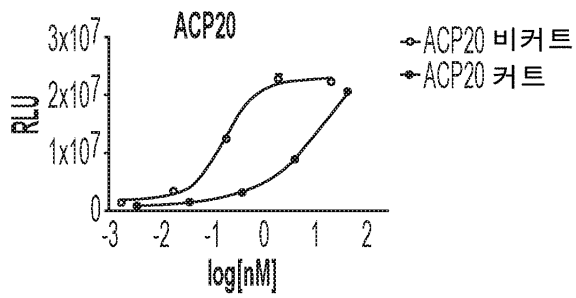
도면8e



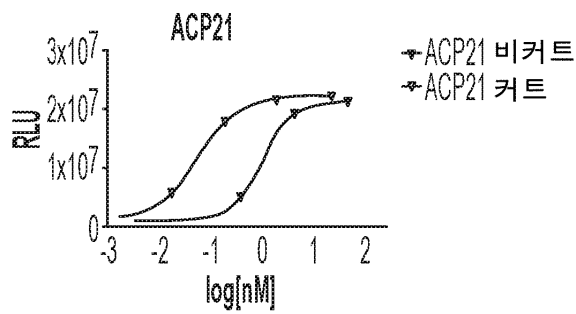
도면8f



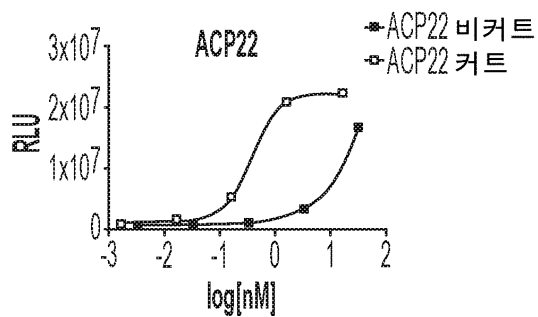
도면9a



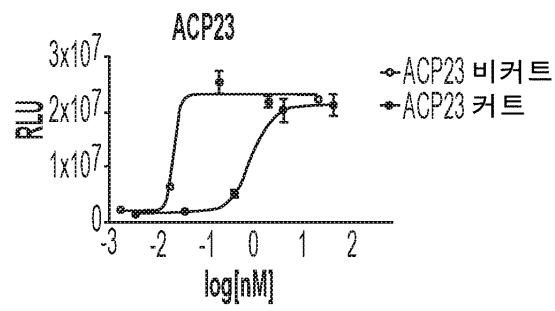
도면9b



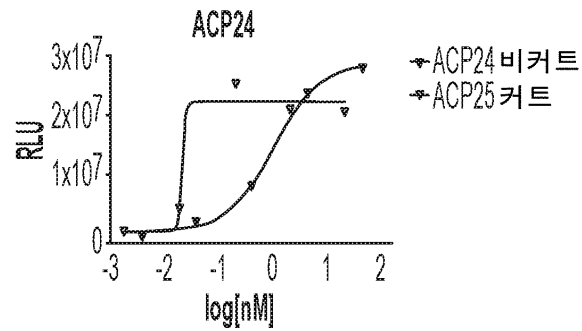
도면9c



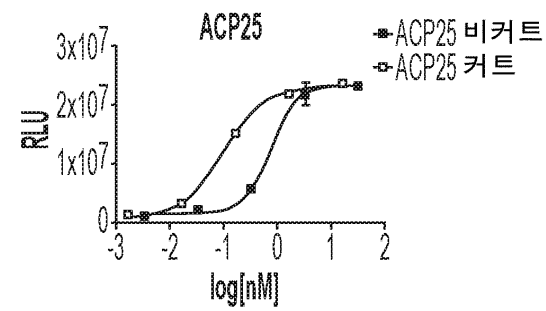
도면9d



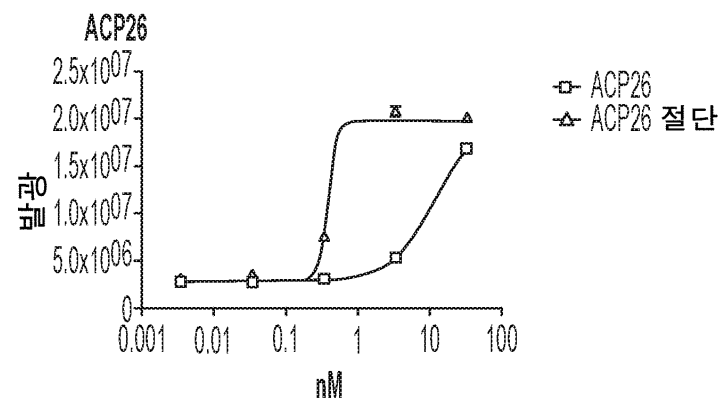
도면9e



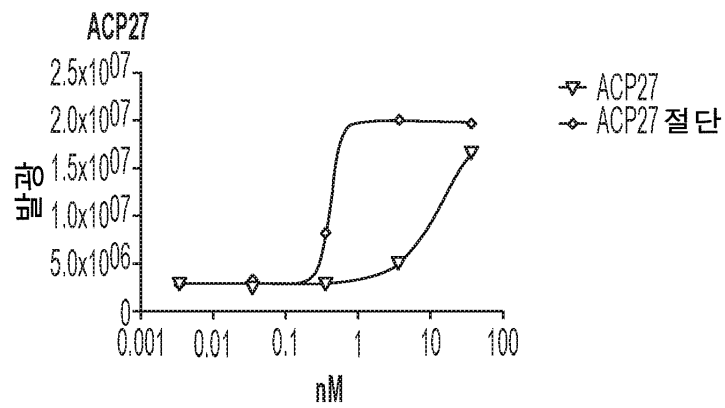
도면9f



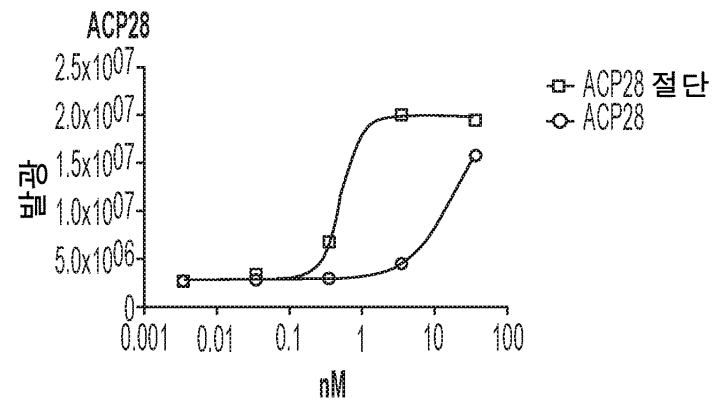
도면9g



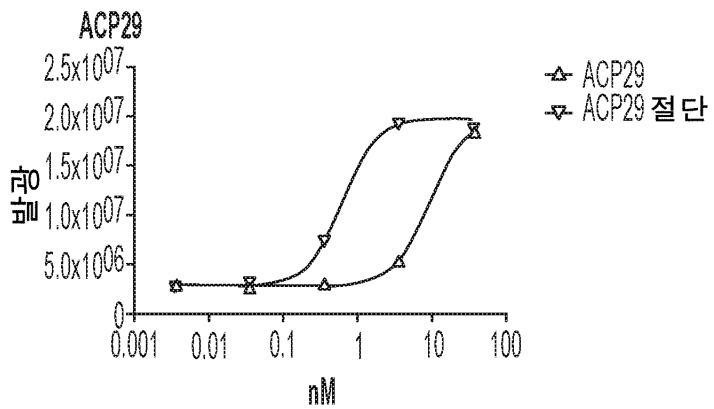
도면9h



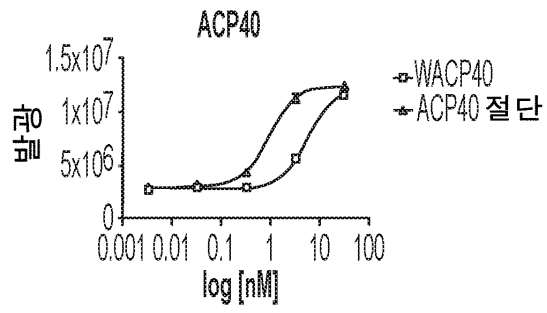
도면9i



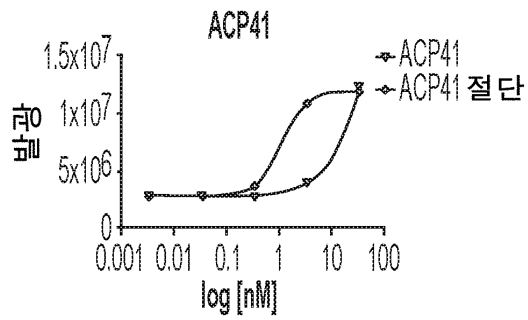
도면9j



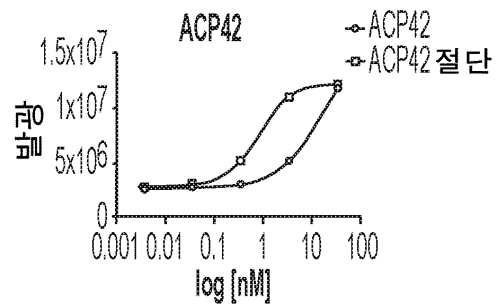
도면9k



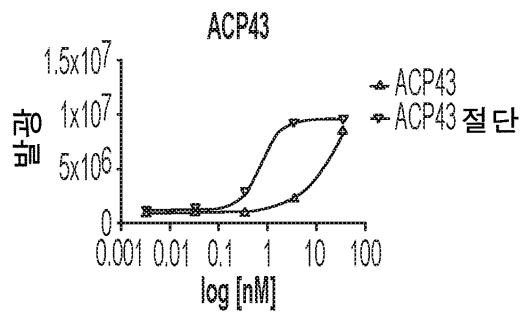
도면9l



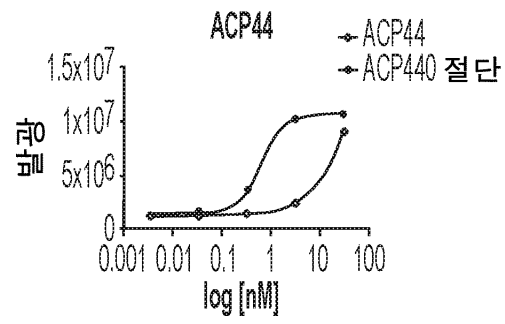
도면9m



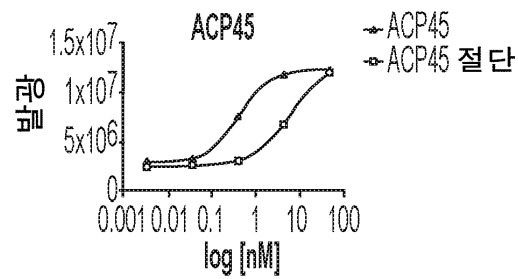
도면9n



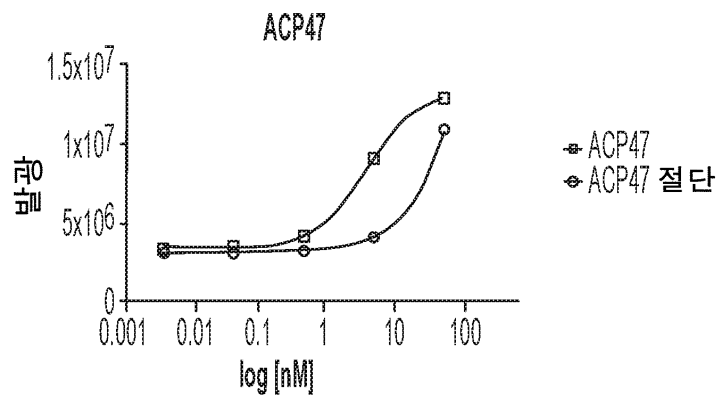
도면9o



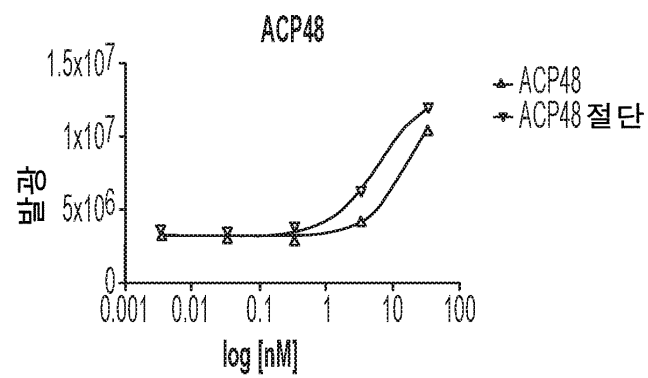
도면9p



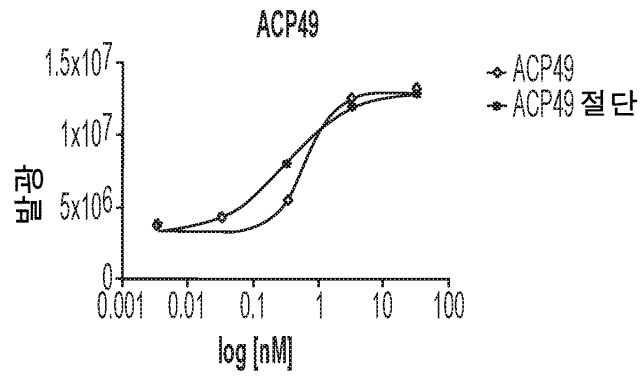
도면9q



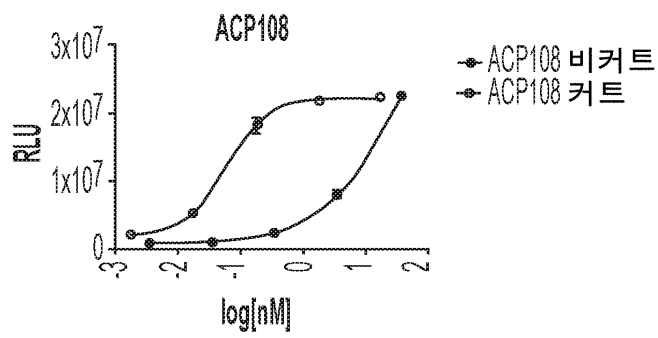
도면9r



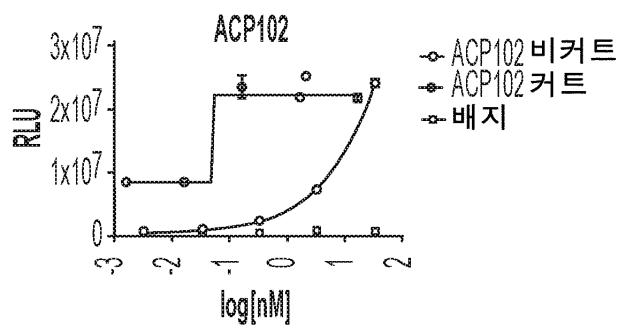
도면9s



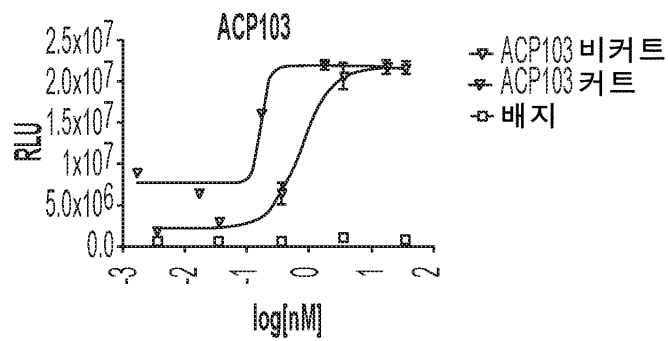
도면9t



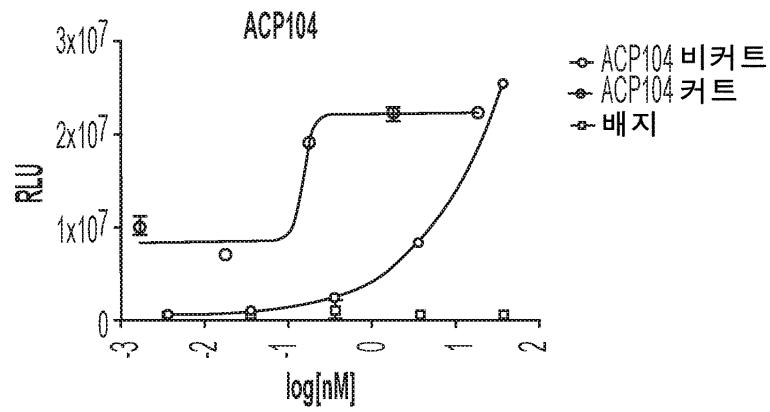
도면9u



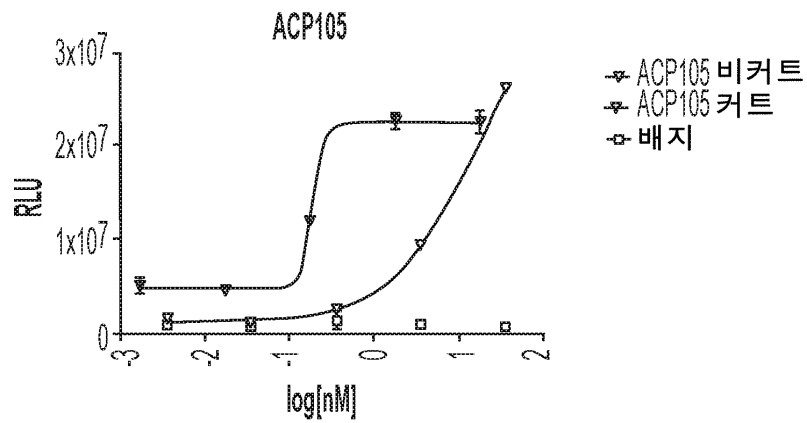
도면9v



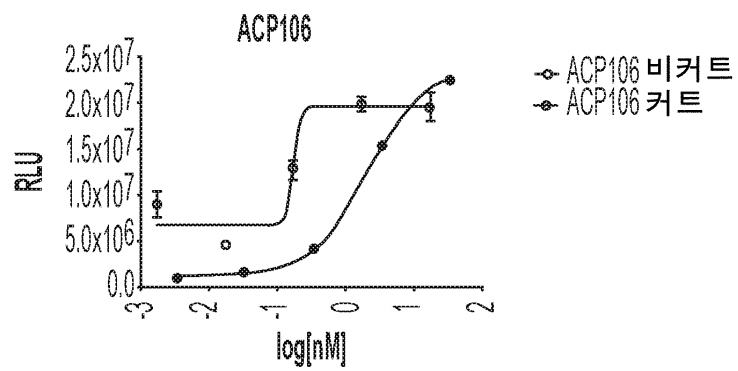
도면9w



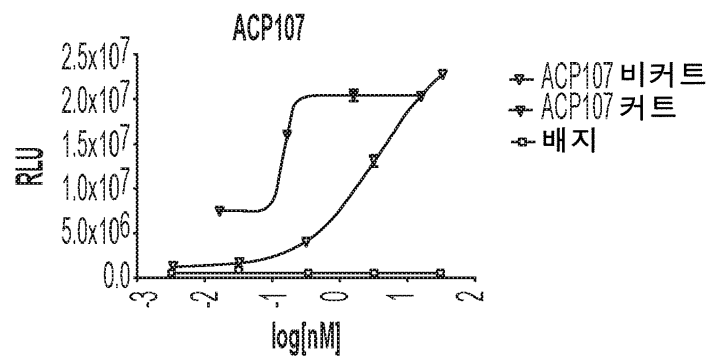
도면9x



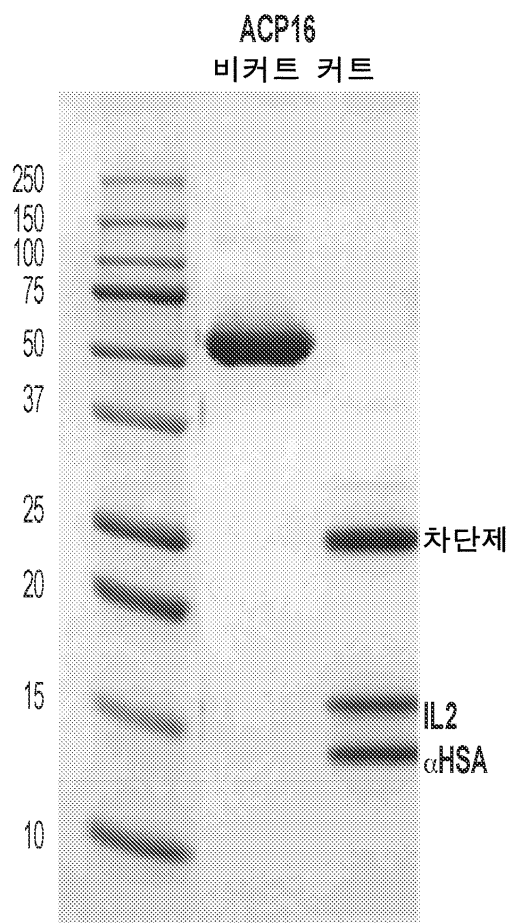
도면9y



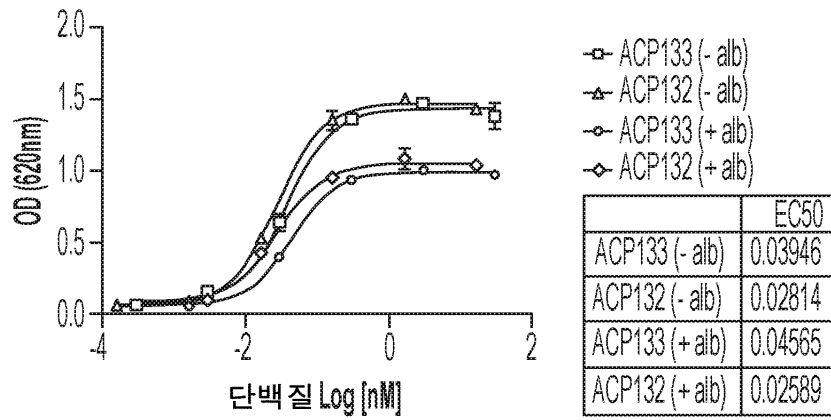
도면9z



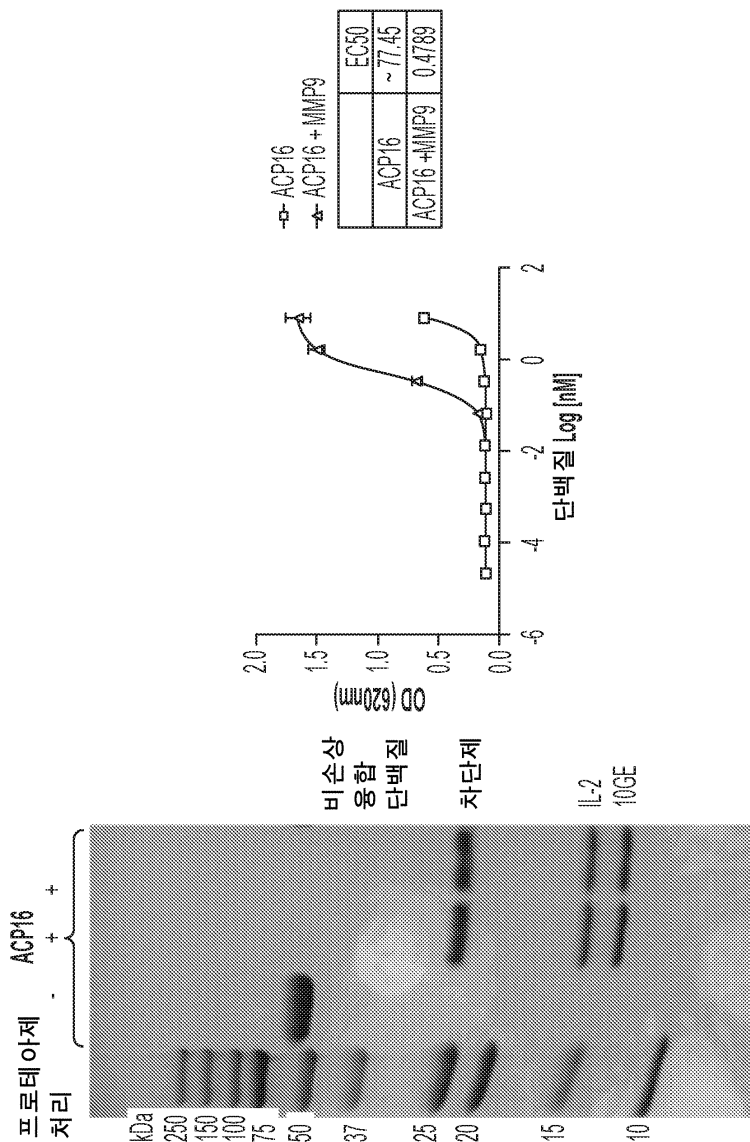
도면10



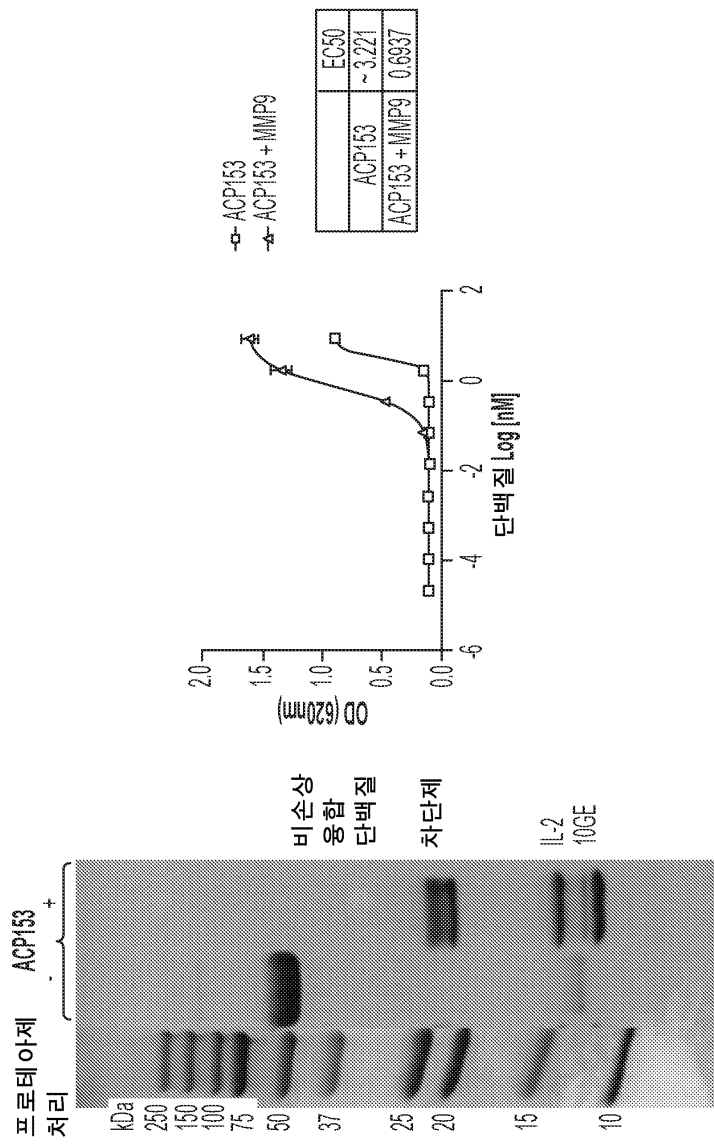
도면11a



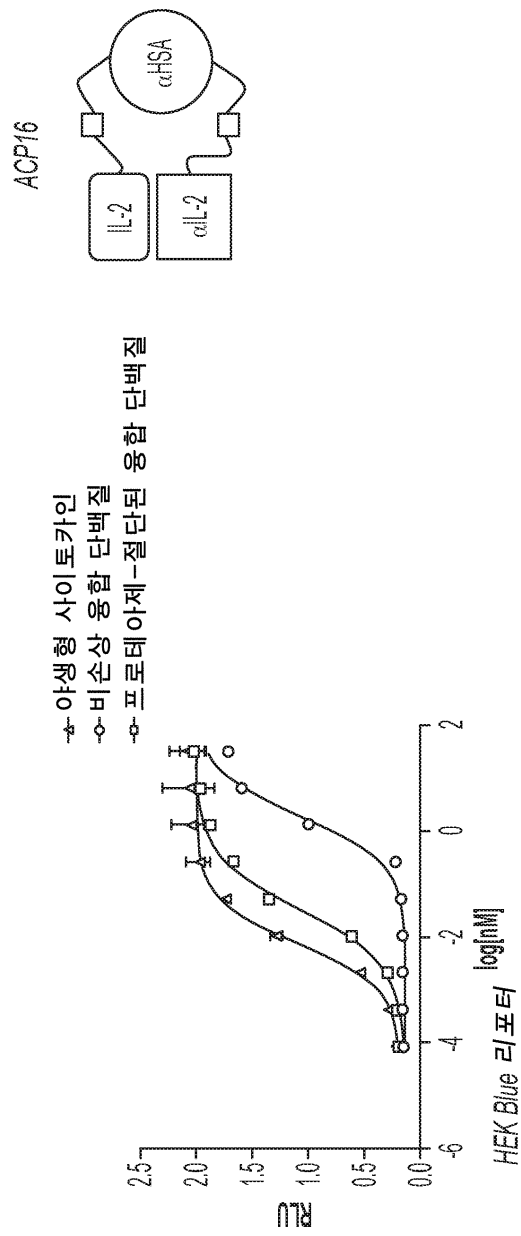
도면11b



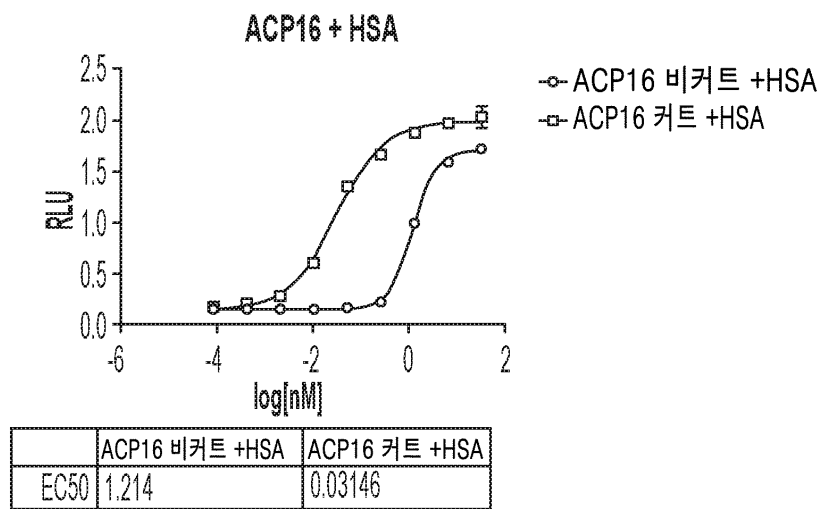
도면11c



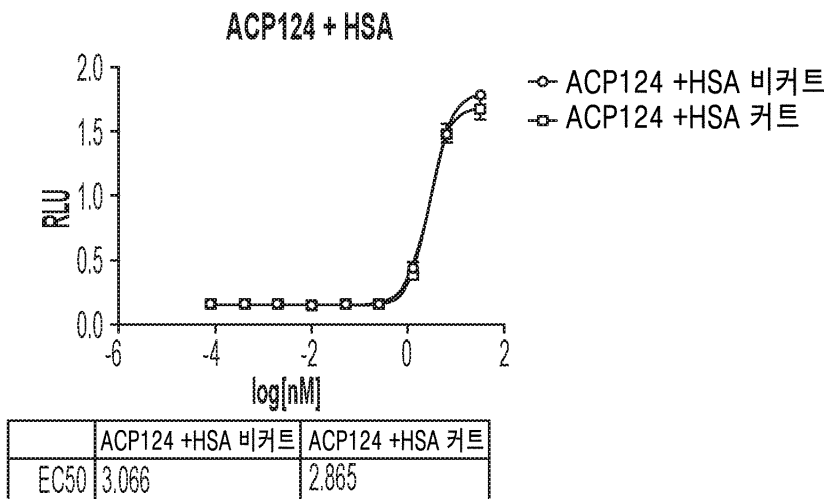
도면11d



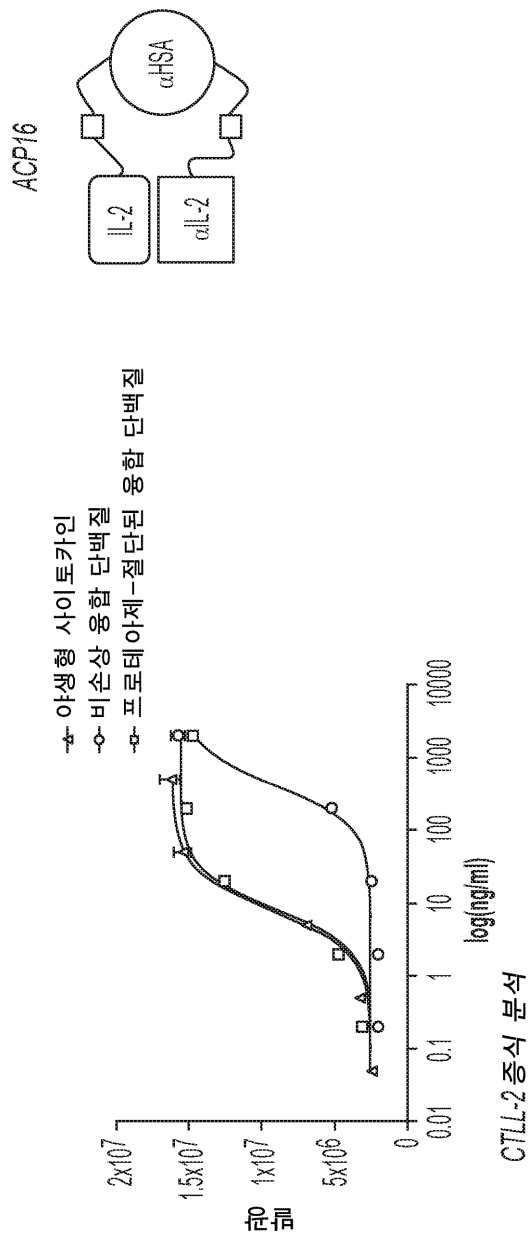
도면12a



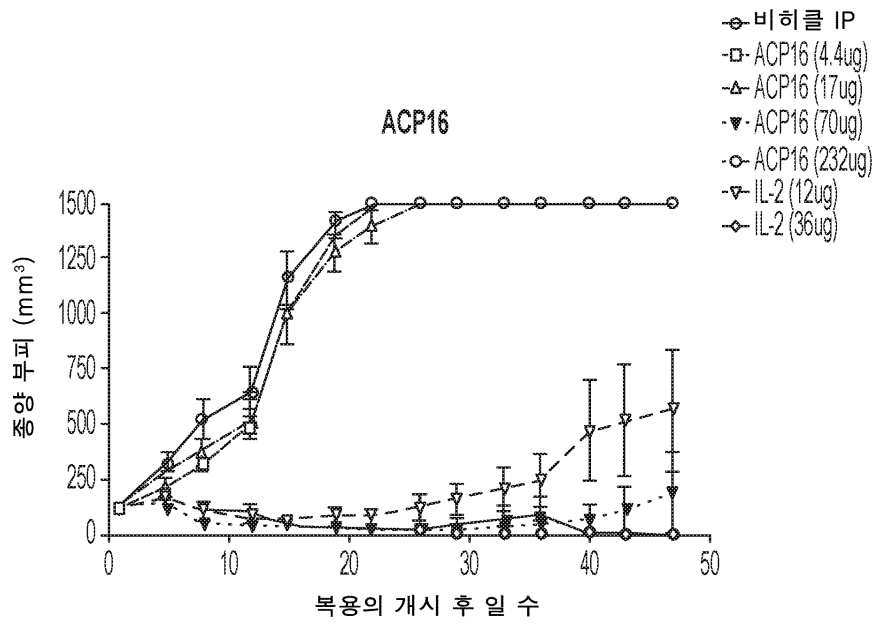
도면12b



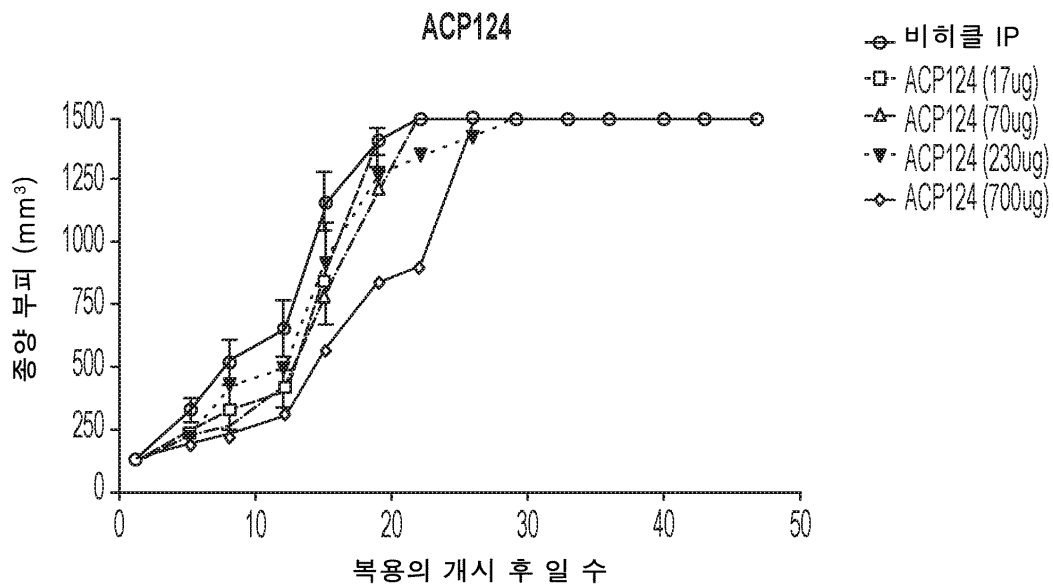
도면12c



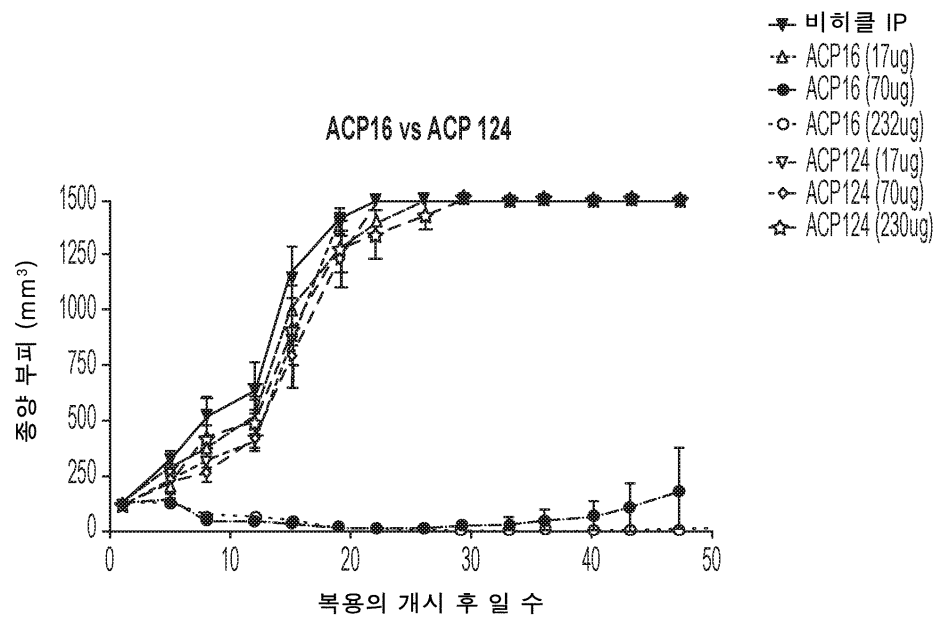
도면13a



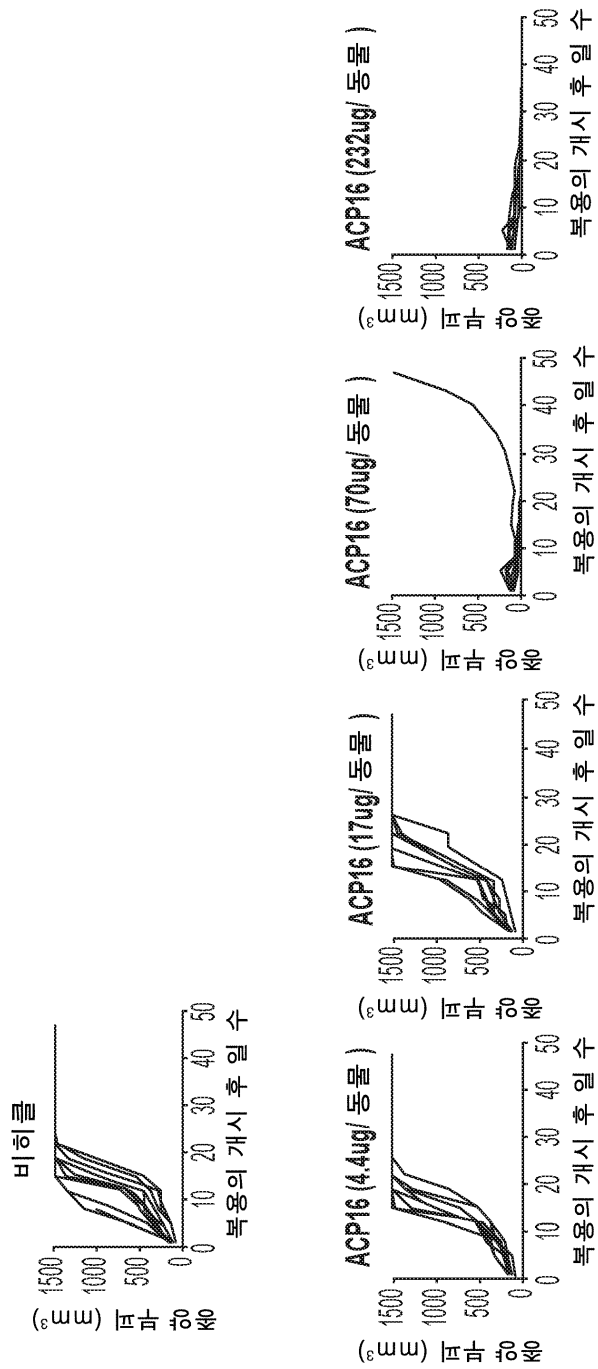
도면13b



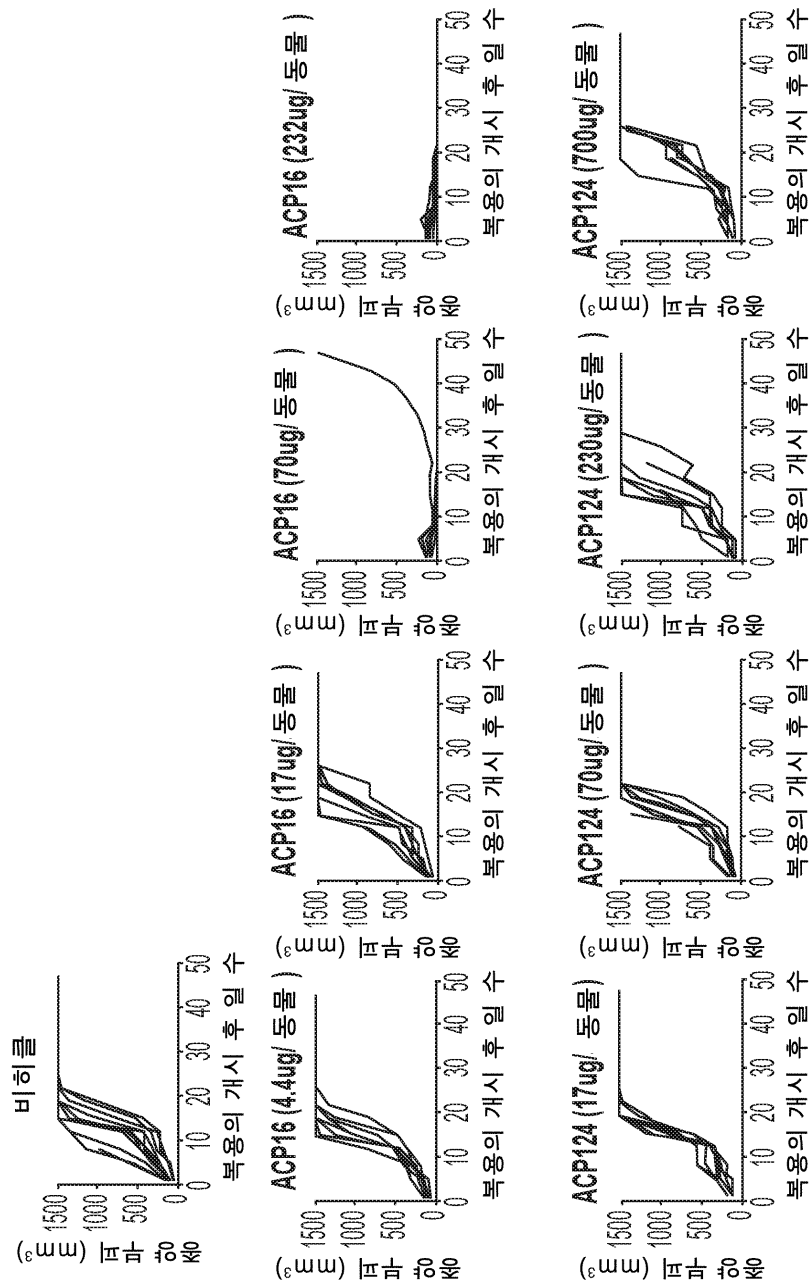
도면13c



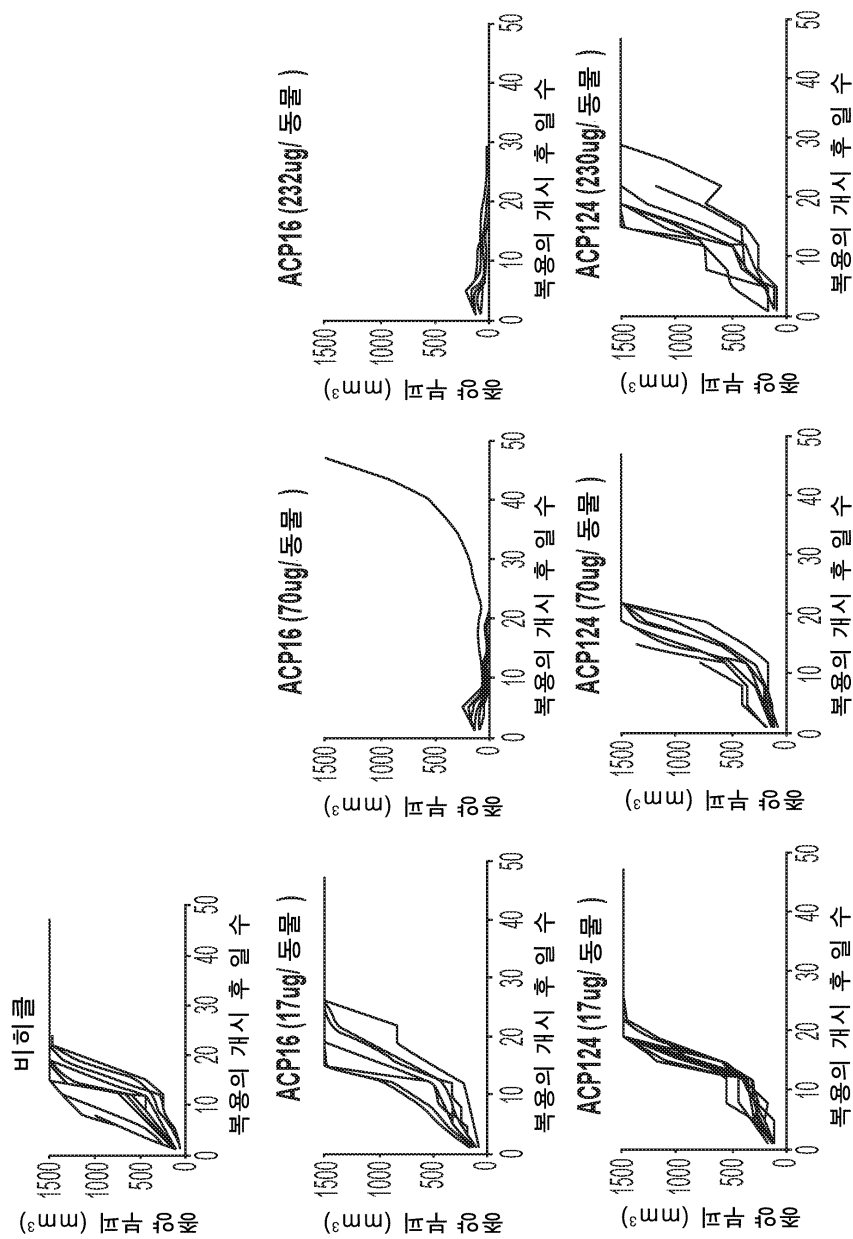
도면14a



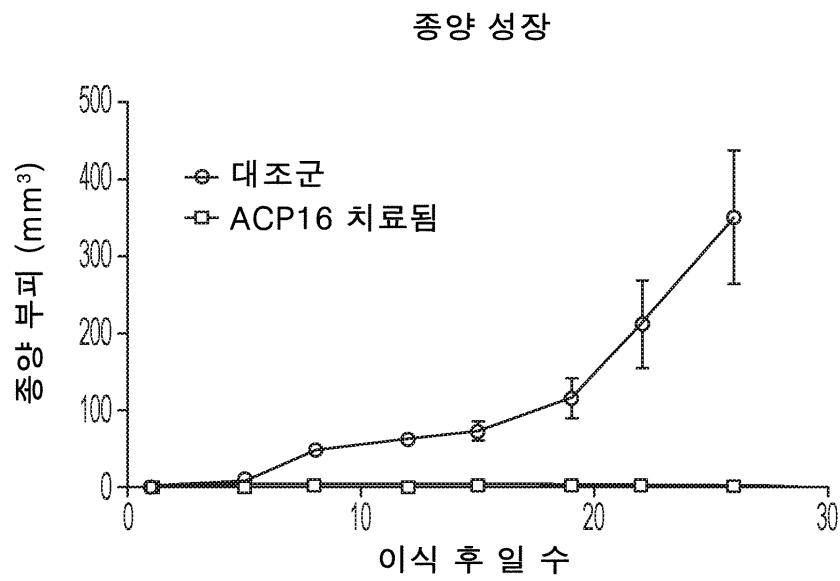
도면14b



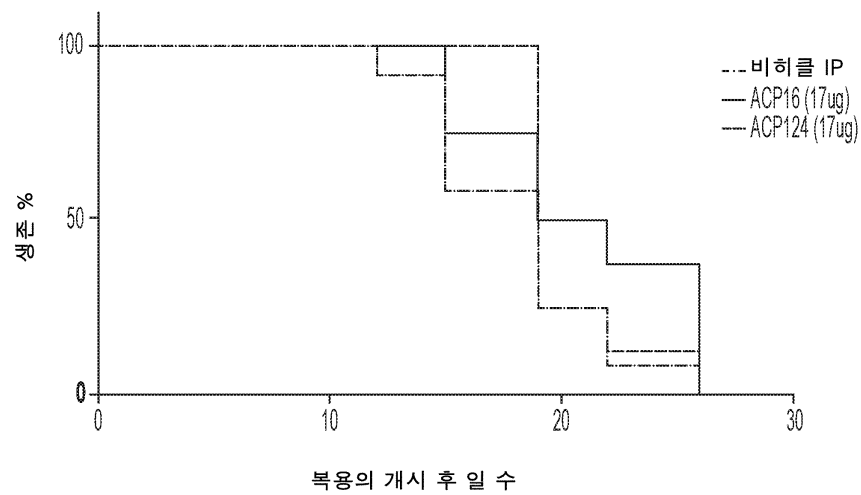
도면14c



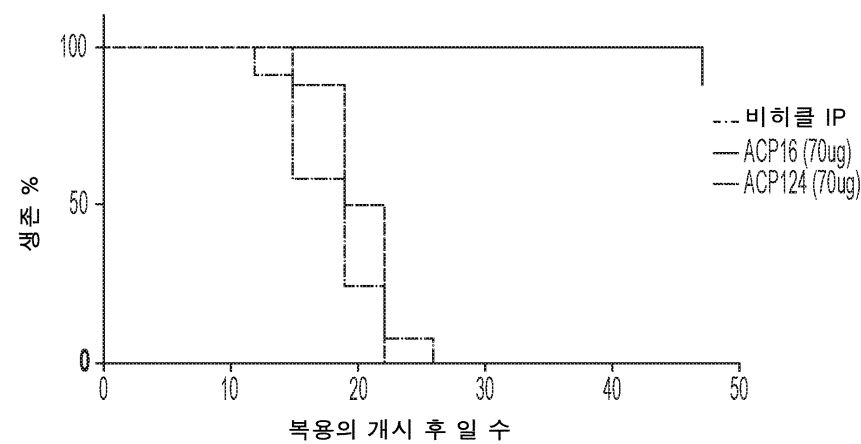
도면15



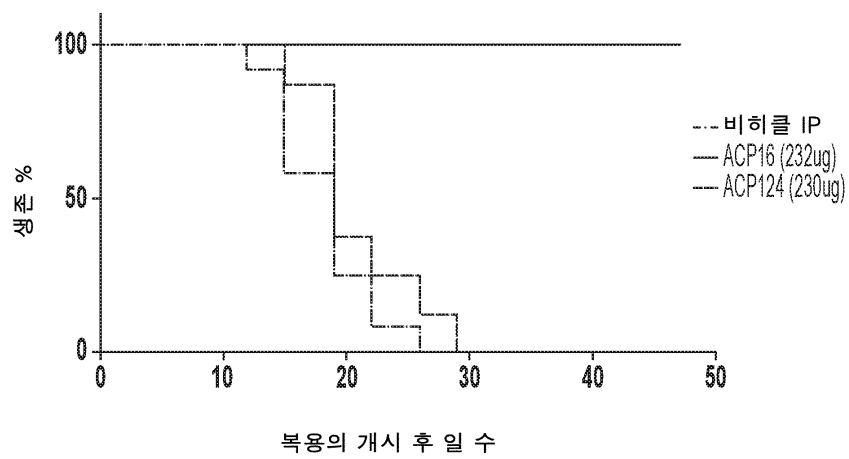
도면16a



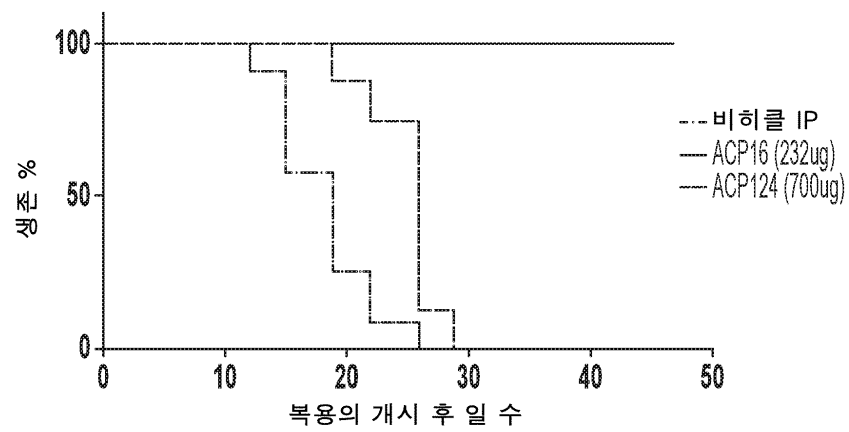
도면16b



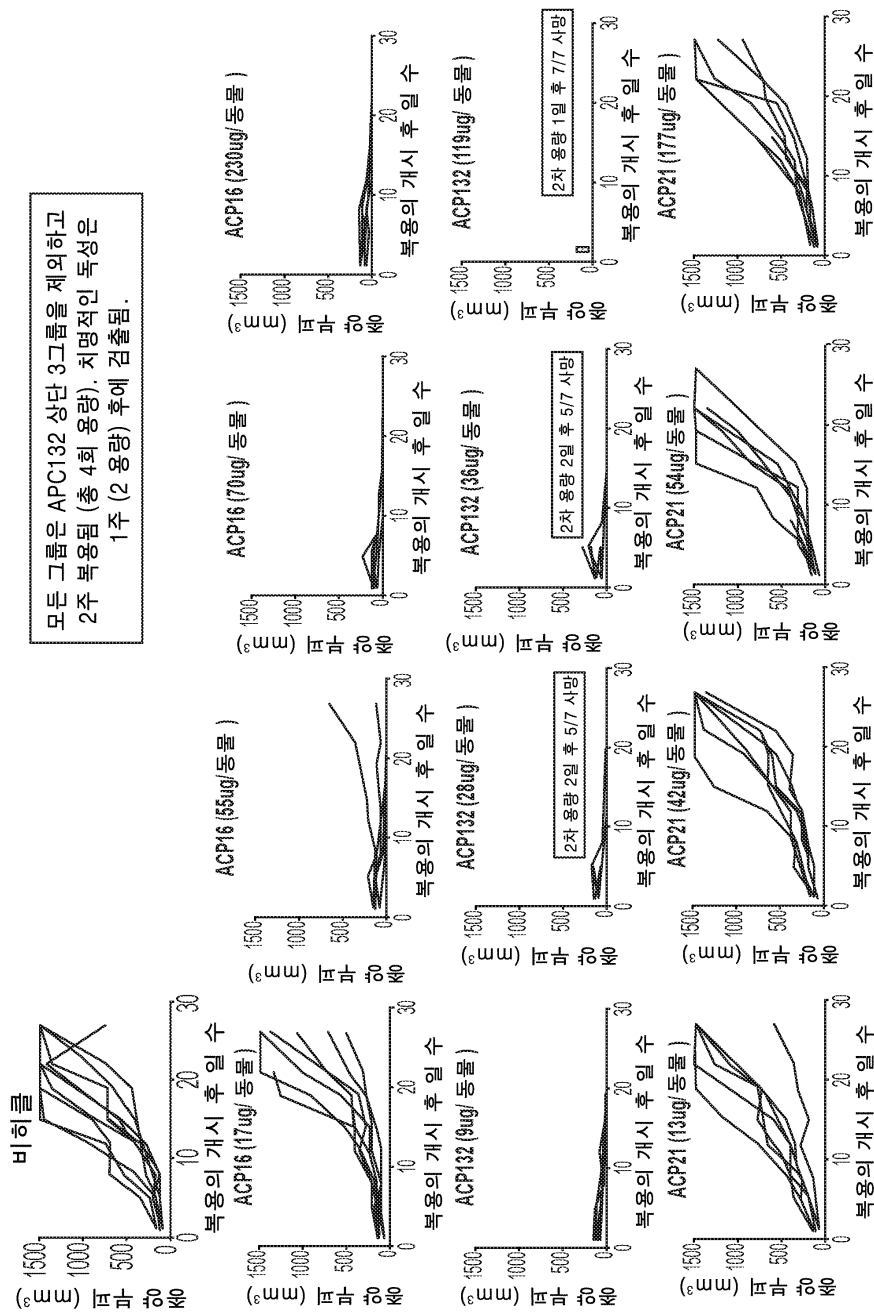
도면16c



도면16d

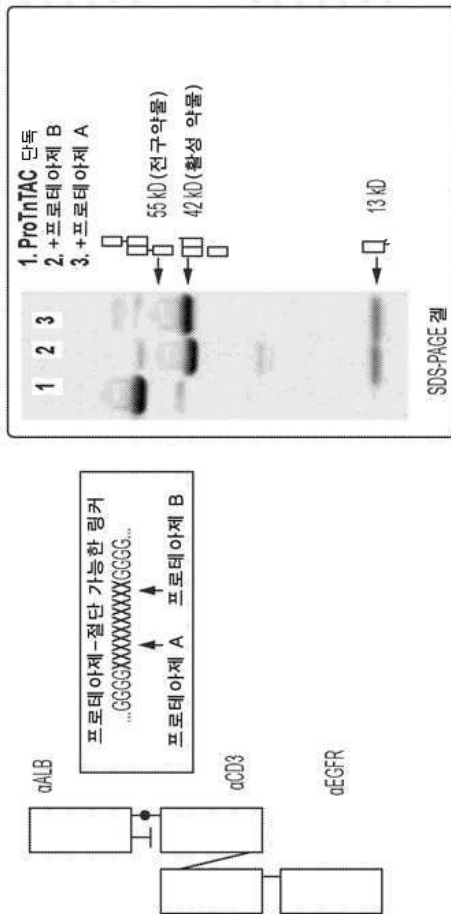


도면17



도면 18

ProTriTAC는 증양-연결된 프로테아제에 의해 활성화 가능함

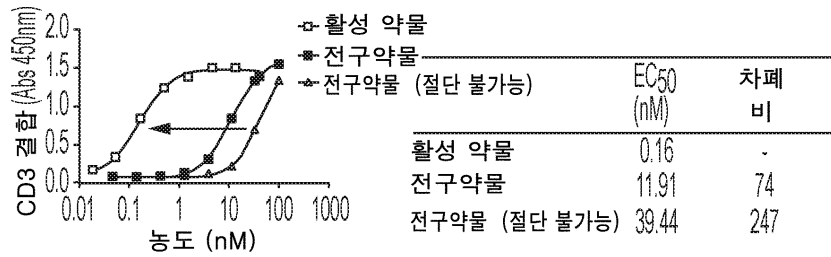


• 조작된 상이한 절단가능성을 갖는 기질 링커의 판매특허의 라이프러리

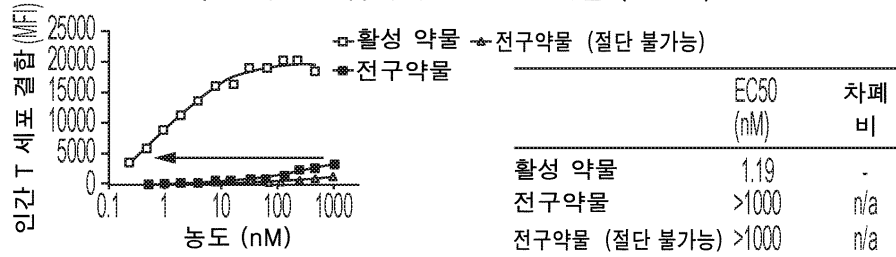
도면19

다양한 실험실내 분석에 의해 지지된 미분 활성

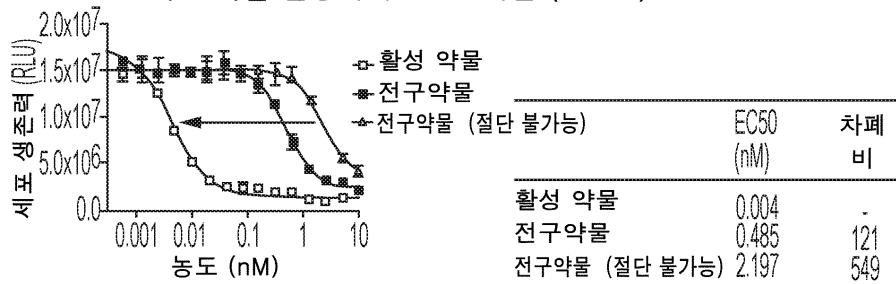
CD3 결합에서 250X 미분 (ELISA)



인간 1차 T 세포 결합에서 >1000X 미분 (FACS)

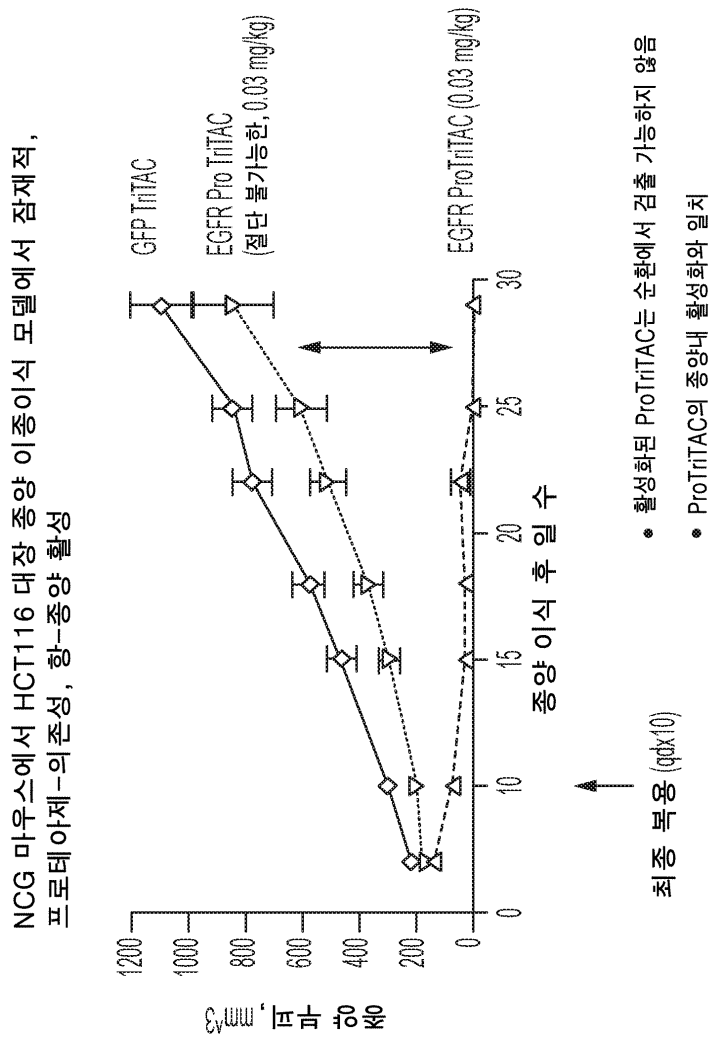


T 세포 사멸 활성에서 550X 미분 (TDCC)

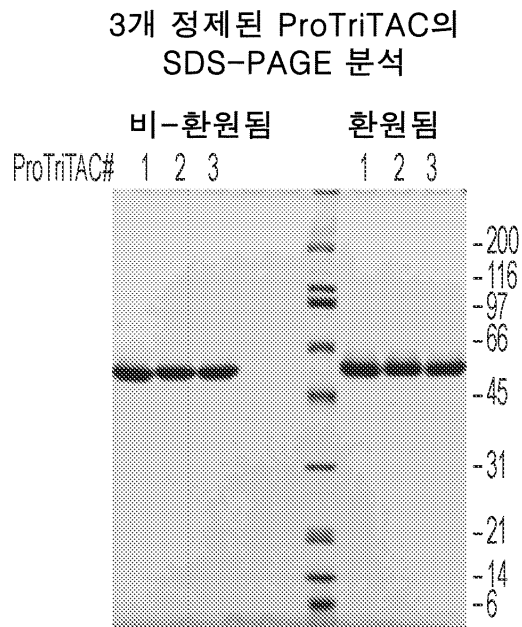
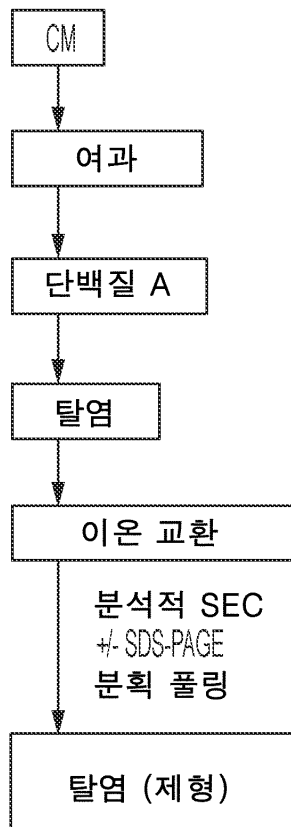


• 플러그-앤-플레이(plug-and-play): 차폐는 5개 상이한 표적에 대한 >20 결합제로 입증됨

도면20

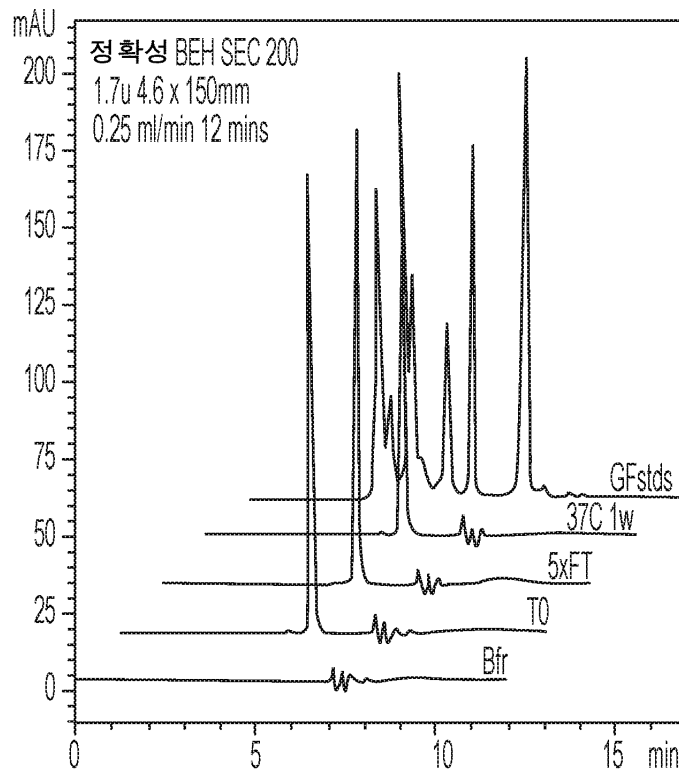


도면21



도면22

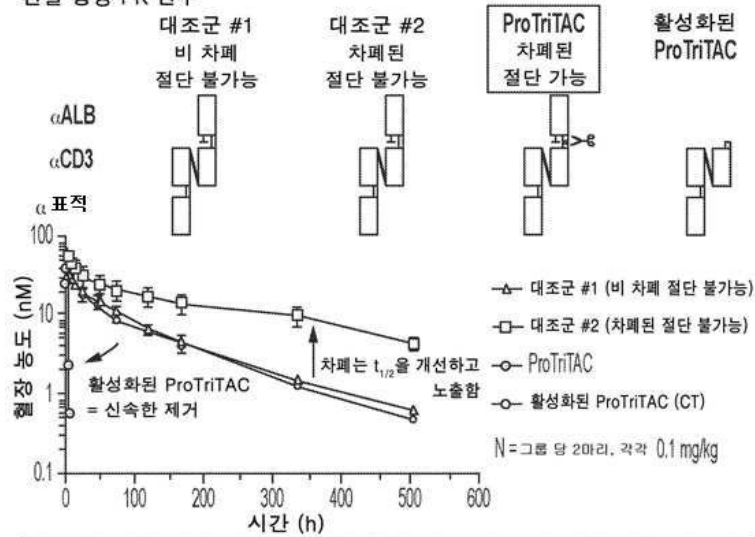
상이한 스트레스 조건 후
ProTriTAC의 분석적 SEC



조건	%HMW	메인%	%LMW
T0	1.7	96.0	2.3
5xFT	1.6	97.0	1.4
37C 1w	2.6	95.4	2.0

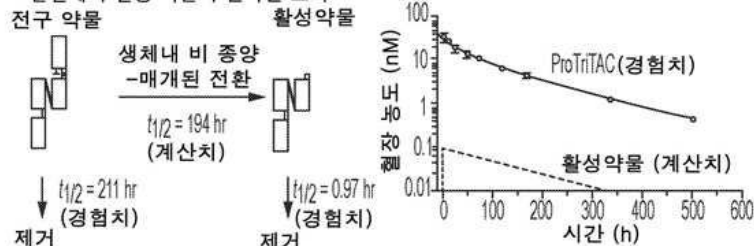
도면23

사이노물구스 원숭이에서 ProTriTAC의 기능적 차폐와 안정성을 조사하기 위한 단일 용량 PK 연구



온-표적, 오프-종양 활성에 대한 이중 보호

- 제한된 주변 T 세포 결합 (차폐로부터 개선된 PK에 의해 입증된 바와 같음)
- 순환에서 활성 약물의 신속한 소거



- 기질 링커는 순환에서 충분히 안정함: 매 194시간 마다 50% 전환
- 활성 약물은 순환에서 축적하지 않음: 항상 0.5% 미만의 전구약물

서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> WEREWOLF THERAPEUTICS, INC.

<120> ACTIVATABLE INTERLEUKIN-2 POLYPEPTIDES AND METHODS OF USE THEREOF

<130> 105365-0021

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

<151> 2018-11-06

<150> 62/756,504

<151> 2018-11-06

<150> 62/671,225

<151> 2018-05-14

<160> 137

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 153

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 1

Met Tyr Arg Met Gln Leu Leu Ser Cys Ile Ala Leu Ser Leu Ala Leu

1 5 10 15

Val Thr Asn Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

65 70 75 80

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

85 90 95

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

100 105 110

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

115 120 125

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

130 135 140

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr

145 150

<210> 2

<211> 609

<212> PRT

<213> Homo sapiens

<400> 2

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

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

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

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

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

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

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

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

 Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr Leu Val
 435 440 445
 Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys Lys His
 450 455 460
 Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Cys Leu Ser Val Phe
 465 470 475 480
 Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser Asp Arg
 485 490 495

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

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

Leu

<210> 3

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP7 cleavage domain sequence"

<400> 3

Lys Arg Ala Leu Gly Leu Pro Gly

1 5

<210> 4

<211> 40

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP7 cleavage domain sequence"

<400> 4

Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu Asp Glu

1 5 10 15

Arg Pro Leu Ala Leu Trp Arg Ser Asp Arg Asp Arg Asp Arg Asp Arg

20 25 30

Asp Arg Asp Arg Asp Arg Asp Arg

35 40

<210> 5

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP9 cleavage domain sequence"

<220><221> VARIANT

<222> (3)..(3)

<223> /replace="Thr"

<220><221> VARIANT

<222> (4)..(4)

<223> /replace="Ile"

<220><221> VARIANT

<222> (5)..(5)

<223> /replace="Thr"

<220><221> SITE

<222> (1)..(5)

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

preference with respect to those in the annotations

for variant positions"

<400> 5

Pro Arg Ser Leu Ser

1 5

<210> 6

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
MMP9 cleavage domain sequence"

<400> 6

Leu Glu Ala Thr Ala

1 5

<210> 7

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
MMP11 cleavage domain sequence"

<400> 7

Gly Gly Ala Ala Asn Leu Val Arg Gly Gly

1 5 10

<210> 8

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
MMP14 cleavage domain sequence"

<400> 8

Ser Gly Arg Ile Gly Phe Leu Arg Thr Ala

1 5 10

<210> 9

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP cleavage domain sequence"

<400> 9

Pro Leu Gly Leu Ala Gly

1 5

<210> 10

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<220><221> MOD_RES

<222> (6)..(6)

<223> Any amino acid

<400> 10

Pro Leu Gly Leu Ala Xaa

1 5

<210> 11

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<220><221> MOD_RES

<222> (4)..(4)

<223> Cys(me)

<400> 11

Pro Leu Gly Xaa Ala Gly

1 5

<210> 12

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<400> 12

Glu Ser Pro Ala Tyr Tyr Thr Ala

1 5

<210> 13

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<400> 13

Arg Leu Gln Leu Lys Leu

1 5

<210> 14

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<400> 14

Arg Leu Gln Leu Lys Ala Cys

1 5

<210> 15

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

MMP2, MMP9, MMP14 cleavage domain sequence"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Cit

<220><221> MOD_RES

<222> (5)..(5)

<223> Hof

<400> 15

Glu Pro Xaa Gly Xaa Tyr Leu

1 5

<210> 16

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Urokinase plasminogen activator (uPA) cleavage domain

sequence"

<400> 16

Ser Gly Arg Ser Ala

1 5

<210> 17

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Urokinase plasminogen activator (uPA) cleavage domain

sequence"

<400> 17

Asp Ala Phe Lys

1

<210> 18

<211> 5

<212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 Urokinase plasminogen activator (uPA) cleavage domain
 sequence"
 <400> 18
 Gly Gly Gly Arg Arg

1 5
 <210> 19
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 Lysosomal Enzyme cleavage domain sequence"
 <400> 19
 Gly Phe Leu Gly

1
 <210> 20
 <211> 4
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 Lysosomal Enzyme cleavage domain sequence"
 <400> 20
 Ala Leu Ala Leu

1
 <210> 21
 <211> 2
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Lysosomal Enzyme cleavage domain sequence"

<400> 21

Phe Lys

1

<210> 22

<211> 3

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Cathepsin B cleavage domain sequence"

<400> 22

Asn Leu Leu

1

<210> 23

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Cathepsin D cleavage domain sequence"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Cys(et)

<400> 23

Pro Ile Xaa Phe Phe

1 5

<210> 24

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

```

<223> /note="Description of Unknown:
    Cathepsin K cleavage domain sequence"
<400> 24
Gly Gly Pro Arg Gly Leu Pro Gly
1           5
<210> 25
<211> 6
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
    Prostate Specific Antigen cleavage domain sequence"
<400> 25
His Ser Ser Lys Leu Gln
1           5
<210> 26
<211> 7
<212>
> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
    Prostate Specific Antigen cleavage domain sequence"
<400> 26
His Ser Ser Lys Leu Gln Leu
1           5
<210> 27
<211> 9
<212> PRT
<213> Unknown
<220><221> source
<223> /note="Description of Unknown:
    Prostate Specific Antigen cleavage domain sequence"
<400> 27
His Ser Ser Lys Leu Gln Glu Asp Ala

```

1 5

<210> 28

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
 Herpes Simplex Virus Protease cleavage domain
 sequence"

<400> 28

Leu Val Leu Ala Ser Ser Ser Phe Gly Tyr

1 5 10

<210> 29

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<400> 29

Gly Val Ser Gln Asn Tyr Pro Ile Val Gly

1 5 10

<210> 30

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<400> 30

Gly Val Val Gln Ala Ser Cys Arg Leu Ala

1 5 10

<210> 31

<211> 4
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 Thrombin cleavage domain sequence"
 <220><221> MOD_RES
 <222> (2)..(2)
 <223> 2-carboxy piperdine
 <400> 31
 Phe Xaa Arg Ser
 1
 <210> 32
 <211> 6
 <212> PRT

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

<212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 Caspase-3 cleavage domain sequence"

<400> 34
 Asp Glu Val Asp
 1
 <210> 35
 <211> 5
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 Caspase-3 cleavage domain sequence"

<400> 35
 Asp Glu Val Asp Pro
 1 5
 <210> 36
 <211> 8
 <212> PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Unknown:
 Caspase-3 cleavage domain sequence"

<400> 36
 Lys Gly Ser Gly Asp Val Glu Gly
 1 5
 <210> 37
 <211> 6
 <212>
 > PRT
 <213> Unknown
 <220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
Interleukin 1-Beta converting enzyme cleavage domain
sequence"

<400> 37

Gly Trp Glu His Asp Gly

1 5

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<400> 38

Glu Asp Asp Asp Asp Lys Ala

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

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

<400> 39

Lys Gln Glu Gln Asn Pro Gly Ser Thr

1 5

<210> 40

<211> 6

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:
Kallikrein 2 cleavage domain sequence"

<400> 40

Gly Lys Ala Phe Arg Arg

1 5

<210> 41

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Plasmin cleavage domain sequence"

<400> 41

Asp Ala Phe Lys

1

<210> 42

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Plasmin cleavage domain sequence"

<400> 42

Asp Val Leu Lys

1

<210> 43

<211> 4

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Plasmin cleavage domain sequence"

<400> 43

Asp Ala Phe Lys

1

<210> 44

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

TOP cleavage domain sequence"

<400> 44

Ala Leu Leu Leu Ala Leu Leu

1 5

<210> 45

<211> 652

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 45

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu
130 135 140
His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr
145 150 155 160
Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro
165 170 175
Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu
180 185 190
Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His
195 200 205
Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu
210 215 220
Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr
225 230 235 240
Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser
245 250 255
Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys
260 265 270
Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
275 280 285
Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
290 295 300
Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys
305 310 315 320
Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu
325 330 335
Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
340 345 350
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr
355 360 365
Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln

370 375 380
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 385 390 395 400
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly

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

 465 470 475 480
 Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 485 490 495
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp
 500 505 510
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 515 520 525
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr

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

 595 600 605
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr
 610 615 620

Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly
 625 630 635 640
 Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His
 645 650

<210> 46

<211> 652

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 46

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

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

115 120 125
 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 130 135 140
 Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser
 145 150 155 160

Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 165 170 175
 Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val
 180 185 190
 Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 195 200 205
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 225 230 235 240
 Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu
 260 265 270
 Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln
 275 280 285
 Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala
 290 295 300
 Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro
 305 310 315 320
 Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile
 325 330 335
 Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr
 340 345 350
 Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 355 360 365
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu
 370 375 380
 Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser
 385 390 395 400
 Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly

405 410 415
 Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser
 420 425 430
 Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys

 435 440 445
 Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu
 450 455 460
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr
 465 470 475 480
 Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 485 490 495
 Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly

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

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

 625 630 635 640
 Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His
 645 650

<210> 47

<211> 553

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 47

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

210 215 220

Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
225 230 235 240

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
245 250 255

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly
260 265 270

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

275 280 285

Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
290 295 300

Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
305 310 315 320

Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu
325 330 335

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

340 345 350

Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp
355 360 365

Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu
370 375 380

Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
420 425 430

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

435 440 445
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
450 455 460
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

465 470 475 480
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
485 490 495
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
500 505 510
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
515 520 525
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

530 535 540
Val Ser Ser His His His His His His

545 550

<210> 48

<211> 553

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 48

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr

20 25 30
Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

35 40 45
Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu

65 70 75 80
 Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala

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

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

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

 275 280 285
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
 290 295 300
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
 305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

530 535 540

Thr Leu Thr His His His His His His

545 550

<210> 49

<211> 553

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 49

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys

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

275 280 285
Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
290 295 300
Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val
305 310 315 320
Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
325 330 335
Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly

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

405 410 415
Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
420 425 430
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
435 440 445

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser
485 490 495

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
500 505 510

Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
515 520 525

Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val

530 535 540

Glu Ile Lys His His His His His His

545 550

<210> 50

<211> 682

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 50

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

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30

Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val
35 40 45

Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys
50 55 60

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

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335
 Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

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

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

 465 470 475 480
 Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser
 485 490 495
 Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys
 500 505 510
 Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala
 515 520 525
 Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp

 530 535 540
 Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 545 550 555 560
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser
 565 570 575

Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys
580 585 590

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

595 600 605

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

610 615 620

Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

625 630 635 640

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

645 650 655

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

660 665 670

Val Glu Ile Lys His His His His His His

675 680

<210> 51

<211> 667

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 51

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335
Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

340 345 350
Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr

355 360 365
Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln

370 375 380
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

385 390 395 400
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

405 410 415
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly

420 425 430
Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

435 440 445
Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

450 455 460
Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr

465 470 475 480
Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

485 490 495
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr

500 505 510
Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr

515 520 525
Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly

530 535 540
Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln

545 550 555 560
Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr

565 570 575

Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln
580 585 590

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

595 600 605
Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
610 615 620

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
625 630 635 640

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
645 650 655

Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His
660 665

<210> 52

<211> 682

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 52

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
130 135 140

Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
165 170 175

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
180 185 190

Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
195 200 205

Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
210 215 220

Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr
225 230 235 240

Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu
245 250 255

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
260 265 270

Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly
275 280 285

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

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser
305 310 315 320

Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser
325 330 335

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

340 345 350
 Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val
 355 360 365

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

 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
 435 440 445
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
 450 455 460
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 465 470 475 480
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
 485 490 495

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

 Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala
 565 570 575
 Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser
 580 585 590

Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu
595 600 605

Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser
610 615 620

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val
625 630 635 640

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr
645 650 655

Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val
660 665 670

Thr Val Ser Ser His His His His His His
675 680

<210> 53
<211> 393
<212> PRT

<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 53

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
115 120 125

Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly
130 135 140

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

Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr
165 170 175

Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly
180 185 190

Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro
195 200 205

Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn
210 215 220

Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val
225 230 235 240

Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly
245 250 255

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
260 265 270

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
275 280 285

Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
290 295 300

Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
305 310 315 320

Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser
325 330 335

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

340 345 350
 Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
 355 360 365

Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val
 370 375 380

Glu Ile Lys His His His His His His
 385 390

<210> 54

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 54

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
 1 5 10 15

Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
 20 25 30

Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
 35 40 45

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
 50 55 60

Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
 65 70 75 80

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
 85 90 95

Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
 100 105 110

Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
 115 120 125

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

130 135 140
 Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 145 150 155 160
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 165 170 175
 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 180 185 190
 Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 195 200 205

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

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

 Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys
 340 345 350
 Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val
 355 360 365
 Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
 370 375 380

Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
385 390 395 400

Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile
405 410 415

Lys His His His His His His
420

<210> 55

<211> 682

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 55

Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr

370 375 380

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

385 390 395 400
 Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile

 405 410 415
 Lys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
 420 425 430
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
 435 440 445
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
 450 455 460
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val

 465 470 475 480
 Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val
 485 490 495
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
 500 505 510
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 515 520 525
 Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr

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

 595 600 605
 Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser
 610 615 620
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val
 625 630 635 640

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr

645

650

655

Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val

660

665

670

Thr Val Ser Ser His His His His His His

675

680

<210> 56

<211> 682

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 56

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

1

5

10

15

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

20

25

30

Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val

35

40

45

Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val

100

105

110

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

115

120

125

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

130

135

140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

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

385						390						395						400
Gly	Pro	Gly	Pro	Ala	Gly	Met	Lys	Gly	Leu	Pro	Gly	Ser	Glu	Val	Gln			
					405						410						415	
Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Asn	Ser	Leu	Arg			
					420						425						430	
Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Lys	Phe	Gly	Met	Ser			
					435						440						445	
Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ser	Ile			
					450						455						460	
Ser	Gly	Ser	Gly	Arg	Asp	Thr	Leu	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly	Arg			
					465						470						475	
Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala	Lys	Thr	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met			
					485						490						495	
Asn	Ser	Leu	Arg	Pro	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Ile	Gly			
					500						505						510	
Gly	Ser	Leu	Ser	Val	Ser	Ser	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser			
					515						520						525	
Ser	Gly	Gly	Pro	Gly	Pro	Ala	Gly	Met	Lys	Gly	Leu	Pro	Gly	Ser	Ala			
					530						535						540	
Pro	Thr	Ser	Ser	Ser	Thr	Lys	Lys	Thr	Gln	Leu	Gln	Leu	Glu	His	Leu			
					545						550						555	
Leu	Leu	Asp	Leu	Gln	Met	Ile	Leu	Asn	Gly	Ile	Asn	Asn	Tyr	Lys	Asn			
					565						570						575	
Pro	Lys	Leu	Thr	Arg	Met	Leu	Thr	Phe	Lys	Phe	Tyr	Met	Pro	Lys	Lys			
					580						585						590	
Ala	Thr	Glu	Leu	Lys	His	Leu	Gln	Cys	Leu	Glu	Glu	Glu	Leu	Lys	Pro			
					595						600						605	
Leu	Glu	Glu	Val	Leu	Asn	Leu	Ala	Gln	Ser	Lys	Asn	Phe	His	Leu	Arg			
					610						615						620	
Pro	Arg	Asp	Leu	Ile	Ser	Asn	Ile	Asn	Val	Ile	Val	Leu	Glu	Leu	Lys			
					625						630						635	
					640						645						650	

Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr
645 650 655

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

660 665 670

Ser Thr Leu Thr His His His His His His

675 680

<210> 57

<211> 393

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 57

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

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

355 360 365

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

370 375 380

Thr Leu Thr His His His His His His

385 390

<210> 58

<211> 423

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 58

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
 Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser
 195 200 205
 Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr
 210 215 220
 Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 245 250 255

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly
 260 265 270
 Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser
 275 280 285
 Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp
 290 295 300
 Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu
 305 310 315 320

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

 Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu
 385 390 395 400
 Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu
 405 410 415
 Thr His His His His His His
 420

<210> 59

<211> 669

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 59

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

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30
Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val

35 40 45
Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys

50 55 60
Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu

65 70 75 80
Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95
Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

115 120 125
Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu

130 135 140
His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr

145 150 155 160
Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro

165 170 175
Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu

180 185 190

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

195

200

205

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

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

290

295

300

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

305

310

315

320

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

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

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

370

375

380

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

385

390

395

400

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

405

410

415

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

420

425

430

Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp

435 440 445
Val Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn

450 455 460
Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala

465 470 475 480
Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser

485 490 495
Ser Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg

500 505 510
Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr

515 520 525
Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

530 535 540
Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala

545 550 555 560
Val Ser Leu Gly Gln Arg Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser

565 570 575
Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

580 585 590
Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser

595 600 605
Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr

610 615 620
Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys

625 630 635 640
Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu

645 650 655
Glu Ile Lys His His His His His His Glu Pro Glu Ala

660 665

<210> 60

<211> 669

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 60

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

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn

85 90 95

Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210

215

220

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

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

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

275

280

285

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

290

295

300

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

305

310

315

320

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

325

330

335

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

340

345

350

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

355

360

365

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

370

375

380

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

385

390

395

400

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Leu

405

410

415

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

420

425

430

Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr

435

440

445

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

450 455 460
Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly

465 470 475 480
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu

485 490 495
Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr

500 505 510
Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser

515 520 525
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Gln

530 535 540
Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys

545 550 555 560
Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val Lys

565 570 575
Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Gly

580 585 590
Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu

595 600 605
Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu

610 615 620
Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly Asp

625 630 635 640
Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr

645 650 655
Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu Ala

660 665

<210> 61

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 61

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys

225 230 235 240

Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu

245 250 255

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

260 265 270

Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys

340 345 350

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

355 360 365

Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe

370 375 380

Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr

385 390 395 400

Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys

405 410 415

Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

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

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

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

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

Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys

595 600 605

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

610 615 620

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

625 630 635 640
Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Gly

Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys Gly

660 665 670

Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu

Ala

<210> 62

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

145 150 155 160

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu
 210 215 220

Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser
 225 230 235 240

Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu
 245 250 255

Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro
 260 265 270

Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly
 275 280 285

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln
 290 295 300

Gln Ser Gly Ala Glu Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser
 305 310 315 320

Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val
 325 330 335

Lys Gln Arg Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro
 340 345 350

Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr
 355 360 365

Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser
 370 375 380

Leu Thr Ser Asp Asp Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly
 385 390 395 400

Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val
 405 410 415

Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 420 425 430

Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 435 440 445

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

450 455 460
 Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 465 470 475 480

 Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
 485 490 495
 Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr
 500 505 510
 Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val
 515 520 525
 Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr
 530 535 540

 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 545 550 555 560
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 565 570 575
 Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg
 580 585 590
 Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys
 595 600 605

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

 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His Glu Pro Glu
 675 680 685
 Ala

<210> 63

<211> 272

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

IL2Ra sequence"

<400> 63

Met Asp Ser Tyr Leu Leu Met Trp Gly Leu Leu Thr Phe Ile Met Val

1 5 10 15

Pro Gly Cys Gln Ala Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile Pro

20 25 30

His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu Asn

35 40 45

Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu Tyr

50 55 60

Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln Cys

65 70 75 80

Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr Pro

85 90 95

Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser Pro

100 105 110

Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu Pro

115 120 125

Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val Val

130 135 140

Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu His

145 150 155 160

Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr Arg

165 170 175

Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser Gln

180 185 190

Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro Glu
195 200 205

Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln Thr
210 215 220

Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr Gln
225 230 235 240

Val Ala Val Ala Gly Cys Val Phe Leu Leu Ile Ser Val Leu Leu Leu
245 250 255

Ser Gly Leu Thr Trp Gln Arg Arg Gln Arg Lys Ser Arg Arg Thr Ile
260 265 270

<210> 64

<211> 551

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

IL2Rb sequence"

<400> 64

Met Ala Ala Pro Ala Leu Ser Trp Arg Leu Pro Leu Leu Ile Leu Leu
1 5 10 15

Leu Pro Leu Ala Thr Ser Trp Ala Ser Ala Ala Val Asn Gly Thr Ser
20 25 30

Gln Phe Thr Cys Phe Tyr Asn Ser Arg Ala Asn Ile Ser Cys Val Trp
35 40 45

Ser Gln Asp Gly Ala Leu Gln Asp Thr Ser Cys Gln Val His Ala Trp
50 55 60

Pro Asp Arg Arg Arg Trp Asn Gln Thr Cys Glu Leu Leu Pro Val Ser
65 70 75 80

Gln Ala Ser Trp Ala Cys Asn Leu Ile Leu Gly Ala Pro Asp Ser Gln
85 90 95

Lys Leu Thr Thr Val Asp Ile Val Thr Leu Arg Val Leu Cys Arg Glu
100 105 110

Gly Val Arg Trp Arg Val Met Ala Ile Gln Asp Phe Lys Pro Phe Glu
115 120 125

Asn Leu Arg Leu Met Ala Pro Ile Ser Leu Gln Val Val His Val Glu
130 135 140

Thr His Arg Cys Asn Ile Ser Trp Glu Ile Ser Gln Ala Ser His Tyr
145 150 155 160

Phe Glu Arg His Leu Glu Phe Glu Ala Arg Thr Leu Ser Pro Gly His
165 170 175

Thr Trp Glu Glu Ala Pro Leu Leu Thr Leu Lys Gln Lys Gln Glu Trp
180 185 190

Ile Cys Leu Glu Thr Leu Thr Pro Asp Thr Gln Tyr Glu Phe Gln Val
195 200 205

Arg Val Lys Pro Leu Gln Gly Glu Phe Thr Thr Trp Ser Pro Trp Ser
210 215 220

Gln Pro Leu Ala Phe Arg Thr Lys Pro Ala Ala Leu Gly Lys Asp Thr
225 230 235 240

Ile Pro Trp Leu Gly His Leu Leu Val Gly Leu Ser Gly Ala Phe Gly
245 250 255

Phe Ile Ile Leu Val Tyr Leu Leu Ile Asn Cys Arg Asn Thr Gly Pro
260 265 270

Trp Leu Lys Lys Val Leu Lys Cys Asn Thr Pro Asp Pro Ser Lys Phe
275 280 285

Phe Ser Gln Leu Ser Ser Glu His Gly Gly Asp Val Gln Lys Trp Leu
290 295 300

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

Glu Ile Ser Pro Leu Glu Val Leu Glu Arg Asp Lys Val Thr Gln Leu
325 330 335

Leu Leu Gln Gln Asp Lys Val Pro Glu Pro Ala Ser Leu Ser Ser Asn
340 345 350

His Ser Leu Thr Ser Cys Phe Thr Asn Gln Gly Tyr Phe Phe Phe His

355 360 365
 Leu Pro Asp Ala Leu Glu Ile Glu Ala Cys Gln Val Tyr Phe Thr Tyr
 370 375 380

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

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

Trp Ser Arg Pro Pro Gly Gln Gly Glu Phe Arg Ala Leu Asn Ala Arg
 515 520 525
 Leu Pro Leu Asn Thr Asp Ala Tyr Leu Ser Leu Gln Glu Leu Gln Gly
 530 535 540
 Gln Asp Pro Thr His Leu Val
 545 550

<210> 65

<211> 369

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

IL2Rg sequence"

<400> 65

Met Leu Lys Pro Ser Leu Pro Phe Thr Ser Leu Leu Phe Leu Gln Leu

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

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

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

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

Ser His Pro Ile His Trp Gly Ser Asn Thr Ser Lys Glu Asn Pro Phe
245 250 255
Leu Phe Ala Leu Glu Ala Val Val Ile Ser Val Gly Ser Met Gly Leu
260 265 270
Ile Ile Ser Leu Leu Cys Val Tyr Phe Trp Leu Glu Arg Thr Met Pro
275 280 285
Arg Ile Pro Thr Leu Lys Asn Leu Glu Asp Leu Val Thr Glu Tyr His
290 295 300
Gly Asn Phe Ser Ala Trp Ser Gly Val Ser Lys Gly Leu Ala Glu Ser
305 310 315 320
Leu Gln Pro Asp Tyr Ser Glu Arg Leu Cys Leu Val Ser Glu Ile Pro
325 330 335
Pro Lys Gly Gly Ala Leu Gly Glu Gly Pro Gly Ala Ser Pro Cys Asn
340 345 350
Gln His Ser Pro Tyr Trp Ala Pro Pro Cys Tyr Thr Leu Lys Pro Glu
355 360 365
Thr

<210> 66

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 66

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

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Ala Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

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

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

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Val Leu Val Ile Tyr Gly Lys
195 200 205
Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser
210 215 220
Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Thr Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu
225 230 235 240
Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Pro Phe Glu His Asn Leu Val Val
245 250 255

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
260 265 270
Glu Pro Glu Ala
275

<210> 67

<211> 674

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 67

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser

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

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

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

405 410 415
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
420 425 430
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
435 440 445

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala
450 455 460

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

465 470 475 480

Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
485 490 495

Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro
500 505 510

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val
515 520 525

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

530 535 540

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu
545 550 555 560

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
565 570 575

Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg
580 585 590

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

595 600 605

Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
610 615 620

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys
625 630 635 640

Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp
645 650 655

Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His

660 665 670

His His

<210> 68

<211> 674

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 68

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
 Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 210 215 220

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

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
 290 295 300
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln
 305 310 315 320
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser
 325 330 335
 Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 340 345 350

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
 355 360 365
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala
 370 375 380
 Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 385 390 395 400
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
 405 410 415

Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val
 420 425 430
 Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp
 435 440 445

Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala
 450 455 460
 Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 465 470 475 480

 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 485 490 495
 Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly
 500 505 510
 Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
 515 520 525
 Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
 530 535 540

 Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu
 545 550 555 560
 Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr
 565 570 575
 Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
 580 585 590
 Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
 595 600 605

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

 His His

<210> 69

<211> 425

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 69

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro Glu Ile

20 25 30

Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr Met Leu

35 40 45

Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly Ser Leu

50 55 60

Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp Asn Gln

65 70 75 80

Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln Val Thr

85 90 95

Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met Gln Ser

100 105 110

Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys Arg Glu

115 120 125

Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His Phe Val

130 135 140

Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg Ala Leu

145 150 155 160

His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly Lys Thr

165 170 175

Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu Thr Ser

180 185 190

Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly Arg Pro

195 200 205
 Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln Ile Gln
 210 215 220
 Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr Glu Tyr

 225 230 235 240
 Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser
 260 265 270
 Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro
 275 280 285
 Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu

 290 295 300
 Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro
 305 310 315 320
 Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala
 325 330 335
 Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu
 340 345 350
 Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro

 355 360 365
 Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly
 370 375 380
 Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile
 385 390 395 400
 Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser
 405 410 415
 Thr Leu Thr His His His His His His
 420 425

<210> 70

<211> 425

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 70

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro

195 200 205

Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr
 210 215 220
 Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly
 225 230 235 240

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

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

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

<210> 71

<211> 555

<212> PRT

<213>

> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 71

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro

145 150 155 160

Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr

165 170 175

Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly

180 185 190

Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp

195 200 205

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

210 215 220
 Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met
 225 230 235 240

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

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

 Glu Tyr Gln Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 370 375 380
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 385 390 395 400
 Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser
 405 410 415
 Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His
 420 425 430

 Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys
 435 440 445
 Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys
 450 455 460

Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys
465 470 475 480
Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu
485 490 495

Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu
500 505 510
Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala
515 520 525
Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile
530 535 540
Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His
545 550 555
<210> 72
<211> 555

<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 72

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

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

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

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

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

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro
195 200 205

Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr
210 215 220

Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly
225 230 235 240

Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp
245 250 255

Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln
260 265 270

Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met
275 280 285

Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys
290 295 300

Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His
305 310 315 320

Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg
325 330 335

Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly

340 345 350
 Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu
 355 360 365

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

 Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
 435 440 445
 Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
 450 455 460
 Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
 465 470 475 480
 Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
 485 490 495

 Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr
 500 505 510
 Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr
 515 520 525
 Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu
 530 535 540
 Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
 545 550 555
 <210> 73
 <211> 555

 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 73

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Leu Cys Asp Asp Asp Pro Pro

195 200 205

Glu Ile Pro His Ala Thr Phe Lys Ala Met Ala Tyr Lys Glu Gly Thr

210 215 220

Met Leu Asn Cys Glu Cys Lys Arg Gly Phe Arg Arg Ile Lys Ser Gly
225 230 235 240

Ser Leu Tyr Met Leu Cys Thr Gly Asn Ser Ser His Ser Ser Trp Asp
245 250 255

Asn Gln Cys Gln Cys Thr Ser Ser Ala Thr Arg Asn Thr Thr Lys Gln
260 265 270

Val Thr Pro Gln Pro Glu Glu Gln Lys Glu Arg Lys Thr Thr Glu Met
275 280 285

Gln Ser Pro Met Gln Pro Val Asp Gln Ala Ser Leu Pro Gly His Cys
290 295 300

Arg Glu Pro Pro Pro Trp Glu Asn Glu Ala Thr Glu Arg Ile Tyr His
305 310 315 320

Phe Val Val Gly Gln Met Val Tyr Tyr Gln Cys Val Gln Gly Tyr Arg
325 330 335

Ala Leu His Arg Gly Pro Ala Glu Ser Val Cys Lys Met Thr His Gly
340 345 350

Lys Thr Arg Trp Thr Gln Pro Gln Leu Ile Cys Thr Gly Glu Met Glu
355 360 365

Thr Ser Gln Phe Pro Gly Glu Glu Lys Pro Gln Ala Ser Pro Glu Gly
370 375 380

Arg Pro Glu Ser Glu Thr Ser Cys Leu Val Thr Thr Thr Asp Phe Gln
385 390 395 400

Ile Gln Thr Glu Met Ala Ala Thr Met Glu Thr Ser Ile Phe Thr Thr
405 410 415

Glu Tyr Gln Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro
420 425 430

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
435 440 445

Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser
450 455 460

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

465 470 475 480
Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu
 485 490 495

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

<210> 74

<211> 575

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 74

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

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

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

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

355 360 365

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

370 375 380

Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu Glu

485 490 495

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

500 505 510

Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val Ile

515 520 525

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

530 535 540

Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe

545 550 555 560

Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His

565 570 575

<210> 75

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 75

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

210				215				220							
Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Ser	Tyr	Thr	Leu	Ala	Trp	Val	Arg	Gln	Ala
225				230				235				240			
Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Ala	Ile	Asp	Ser	Ser	Ser	Tyr
245				250				255							
Thr	Tyr	Ser	Pro	Asp	Thr	Val	Arg	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp
260				265				270							
Asn	Ala	Lys	Asn	Ser	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu
275				280				285							
Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Ala	Arg	Asp	Ser	Asn	Trp	Asp	Ala	Leu
290				295				300							
Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Ser	Gly	Gly
305				310				315				320			
Pro	Gly	Pro	Ala	Gly	Met	Lys	Gly	Leu	Pro	Gly	Ser	Asp	Ile	Gln	Met
325				330				335							
Thr	Gln	Ser	Pro	Ser	Ser	Leu	Ser	Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr
340				345				350							
Ile	Thr	Cys	Lys	Ala	Ser	Gln	Asn	Val	Gly	Thr	Asn	Val	Gly	Trp	Tyr
355				360				365							
Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro	Lys	Ala	Leu	Ile	Tyr	Ser	Ala	Ser
370				375				380							
Phe	Arg	Tyr	Ser	Gly	Val	Pro	Ser	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly
385				390				395				400			
Thr	Asp	Phe	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Ser	Leu	Gln	Pro	Glu	Asp	Phe	Ala
405				410				415							
Thr	Tyr	Tyr	Cys	Gln	Gln	Tyr	Tyr	Thr	Tyr	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly
420				425				430							
Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly
435				440				445							
Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly
450				455				460							

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
465 470 475 480

Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
485 490 495

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
500 505 510

Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
515 520 525

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
530 535 540

Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
545 550 555 560

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
565 570 575

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly
580 585 590

Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
595 600 605

Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala
610 615 620

Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr
625 630 635 640

Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
645 650 655

Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu
660 665 670

Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp
675 680 685

Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His
690 695 700

<210> 76

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 76

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

180 185 190

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

195 200 205
 Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
 210 215 220
 Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
 225 230 235 240
 Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
 245 250 255
 Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
 260 265 270

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

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

 Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 420 425 430
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
 435 440 445

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

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp
465 470 475 480

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp
485 490 495

Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr
500 505 510

Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
515 520 525

Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn
530 535 540

Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
545 550 555 560

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
565 570 575

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
580 585 590

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn
595 600 605

Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile
610 615 620

Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
625 630 635 640

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
645 650 655

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr
660 665 670

Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His
675 680 685

His

<210> 77

<211> 545

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 77

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg

195 200 205
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser

210 215 220
Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser

225 230 235 240
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

245 250 255
Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp

260 265 270
Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

275 280 285
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

290 295 300
Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

305 310 315 320
Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly

325 330 335
Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser

340 345 350
Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

355 360 365
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

370 375 380
Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe

385 390 395 400
Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

405 410 415
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

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

515 520 525

Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His

530 535 540

His

545

<210> 78

<211> 575

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 78

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

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

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

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

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

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
165 170 175

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
180 185 190

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
195 200 205

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala
210 215 220

Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala
225 230 235 240

Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr
245 250 255

Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
260 265 270

Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
275 280 285

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu
290 295 300

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

305 310 315 320
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 325 330 335

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

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

 Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 465 470 475 480
 Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 485 490 495
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
 500 505 510
 Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 515 520 525

 Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
 530 535 540
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
 545 550 555 560

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
565 570 575

<210> 79

<211> 421

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 79

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala
130 135 140
Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys
145 150 155 160
Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile
165 170 175

Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu
 180 185 190

Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu
 195 200 205

Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu
 210 215 220

Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn
 225 230 235 240

Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met
 245 250 255

Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg
 260 265 270

Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly
 275 280 285

Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu
 290 295 300

Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu
 305 310 315 320

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp
 325 330 335

Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser
 340 345 350

Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe
 355 360 365

Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn
 370 375 380

Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly
 385 390 395 400

Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His
 405 410 415

His His His His His

420

<210> 80

<211> 806

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 80

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30
Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45
Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60
Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

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

85 90 95
Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110
Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

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

130 135 140
Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly

145 150 155 160
Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala

165 170 175
Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala

180 185 190
Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg

195 200 205
Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg

210 215 220
Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro

225 230 235 240
Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val

245 250 255
Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly Ser Gly

260 265 270
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln

275 280 285
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

290 295 300
Cys Ala Ala Ser Gly Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr

305 310 315 320
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg

325 330 335
Gly Gly Thr Ile Ser Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

340 345 350
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

355 360 365
Lys Pro Glu Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr

370 375 380
Asp Tyr Trp Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Gly Ser Gly

385 390 395 400
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Gly Ser Glu Val Gln

405 410 415
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg

420 425 430

Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala
 435 440 445
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile
 450 455 460
 Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe
 465 470 475 480
 Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn
 485 490 495
 Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser
 500 505 510
 Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val
 515 520 525
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 530 535 540
 Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val
 545 550 555 560
 Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr
 565 570 575
 Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu
 580 585 590
 Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser
 595 600 605
 Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln
 610 615 620
 Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro
 625 630 635 640
 Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Pro
 645 650 655
 Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser
 660 665 670
 Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Asp Leu

675 680 685
Gln Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr
690 695 700
Arg Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu

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

770 775 780
Leu Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr
785 790 795 800
His His His His His His
805

<210> 81

<211> 676

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 81

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

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30
Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45
Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50					55					60									
Lys	Gln	Arg	Glu	Leu	Val	Ala	Arg	Ile	Thr	Arg	Gly	Gly	Thr	Ile	Ser				
65					70					75					80				
Tyr	Asp	Asp	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ala				
85					90					95									
Lys	Asn	Thr	Val	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Lys	Pro	Glu	Asp	Thr				
100					105					110									
Gly	Val	Tyr	Tyr	Cys	Asn	Ala	Leu	Tyr	Gly	Thr	Asp	Tyr	Trp	Gly	Lys				
115					120					125									
Gly	Thr	Gln	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser				
130					135					140									
Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly				
145					150					155					160				
Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Asn	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala				
165					170					175									
Ser	Gly	Phe	Thr	Phe	Ser	Lys	Phe	Gly	Met	Ser	Trp	Val	Arg	Gln	Ala				
180					185					190									
Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ser	Ser	Ile	Ser	Gly	Ser	Gly	Arg				
195					200					205									
Asp	Thr	Leu	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	Lys	Gly	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg				
210					215					220									
Asp	Asn	Ala	Lys	Thr	Thr	Leu	Tyr	Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Pro				
225					230					235					240				
Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	Thr	Ile	Gly	Gly	Ser	Leu	Ser	Val				
245					250					255									
Ser	Ser	Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly				
260					265					270									
Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val				
275					280					285									
Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu	Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Arg	Leu	Ser				
290					295					300									

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val
 305 310 315 320
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser
 325 330 335

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

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

Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu
 485 490 495
 Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr
 500 505 510
 Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Pro Gly Pro
 515 520 525

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr
 530 535 540
 Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met

545 550 555 560
 Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met
 565 570 575
 Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
 580 585 590

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

 Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His
 660 665 670
 His His His His
 675

 <210> 82
 <211> 421
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 82
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly
 20 25 30
 Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45
 Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60
 Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

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

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

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

 275 280 285
 Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln
 290 295 300

Met Ile Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg
 305 310 315 320
 Met Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys
 325 330 335
 His Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu
 340 345 350
 Asn Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile
 355 360 365
 Ser Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr
 370 375 380
 Phe Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu
 385 390 395 400
 Asn Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His

405 410 415
 His His His His His
 420

<210> 83

<211> 420

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 83

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly
 20 25 30

Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45
 Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
 50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser
 65 70 75 80
 Tyr Asp Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
 85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
 100 105 110
 Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
 115 120 125
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly
 130 135 140
 Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys
 145 150 155 160

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

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

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 290 295 300
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser

305 310 315 320
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
 325 330 335
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
 340 345 350

 Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
 355 360 365
 Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 370 375 380
 Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His
 405 410 415

 His His His His
 420

 <210> 84
 <211> 550
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 84

 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly
 20 25 30
 Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

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

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

Leu Thr Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His
 325 330 335
 Leu Gln Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn
 340 345 350
 Leu Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser
 355 360 365
 Asn Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe
 370 375 380
 Met Cys Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn
 385 390 395 400
 Arg Trp Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly
 405 410 415
 Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln
 420 425 430
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg
 435 440 445
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser
 450 455 460
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile
 465 470 475 480
 Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg
 485 490 495
 Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met
 500 505 510
 Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly
 515 520 525
 Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 530 535 540
 His His His His His His
 545 550

<210> 85

<211> 420

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 85

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

180 185 190

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

195 200 205
 Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
 210 215 220
 Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
 225 230 235 240

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

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

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

 <210> 86
 <211> 290
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 86

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

180 185 190

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

195 200 205

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
210 215 220

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
225 230 235 240

Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

245 250 255
Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

260 265 270
Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His

275 280 285

His His

290

<210> 87

<211> 291

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 87

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

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

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

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
145 150 155 160

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
180 185 190

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
195 200 205

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
260 265 270

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

His His His
290

<210> 88

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 88

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Gly Gly

20 25 30
Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

35 40 45
Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60
Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

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

85 90 95
Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110
Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125
Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly

130 135 140
Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

145 150 155 160
Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175
Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

180 185 190
Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

195 200 205
Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

210 215 220
Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile

225 230 235 240
 Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
 245 250 255
 Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

 260 265 270
 Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
 275 280 285
 Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 290 295 300
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
 305 310 315 320
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val

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

 385 390 395 400
 Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 420 425 430
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
 435 440 445
 Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu

 450 455 460
 Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp
 465 470 475 480

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

<210> 89

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400

> 89

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

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

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

 Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 260 265 270
 Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu
 275 280 285
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu
 290 295 300
 Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 305 310 315 320

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

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

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 450 455 460

Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 465 470 475 480
 Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 485 490 495
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr
 500 505 510

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

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

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

<210> 90

<211> 674

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 90

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys

130 135 140

Lys Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile

145 150 155 160

Leu Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205
 Ala Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn
 210 215 220
 Ile Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met
 225 230 235 240

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

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

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

 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg
 435 440 445

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

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

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

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

<210> 91

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 91

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

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

 Lys Val Glu Ile Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 260 265 270
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 275 280 285
 Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro
 290 295 300
 Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln Leu Gln Leu
 305 310 315 320

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

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

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

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

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

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

690

695

700

<210> 92

<211> 704

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 92

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro
180 185 190

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp
195 200 205

Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
210 215 220

Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu
225 230 235 240

Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser
245 250 255

Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro
260 265 270

Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
275 280 285

Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala
290 295 300

Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln
305 310 315 320

Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser
325 330 335

Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
340 345 350

Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala
355 360 365

Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala
370 375 380

Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
385 390 395 400

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln
405 410 415

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

420 Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp
 435 440 445
 Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala
 450 455 460
 Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser
 465 470 475 480
 Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe
 485 490 495

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

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

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

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
675 680 685

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His His
690 695 700

<210> 93

<211> 689

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 93

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
1 5 10 15
Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
20 25 30

Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
35 40 45

Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
50 55 60

Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr
65 70 75 80

Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala
85 90 95

Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

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

145 150 155 160
 Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
 165 170 175
 Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln
 180 185 190
 Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg
 195 200 205
 Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
 210 215 220

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

 Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 290 295 300
 Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 305 310 315 320
 Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 325 330 335
 Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala
 340 345 350

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

Leu Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly Met Lys
405 410 415

Gly Leu Pro Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr Gln
420 425 430

Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn Gly
435 440 445

Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe Lys
450 455 460

Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys Leu
465 470 475 480

Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln Ser
485 490 495

Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn Val
500 505 510

Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu Tyr
515 520 525

Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile Thr
530 535 540

Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser Gly
545 550 555 560

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser
565 570 575

Gly Gly Gly Leu Ala Gln Ala Gly Gly Ser Leu Ser Leu Ser Cys Ala
580 585 590

Ala Ser Gly Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln
595 600 605

Thr Pro Gly Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly
610 615 620

Ser Thr Asn Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
625 630 635 640

Asp Asn Ala Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro

645 650 655
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr
 660 665 670

Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His
 675 680 685
 His

<210> 94

<211> 700

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 94

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

20 25 30
 Leu Val Gln Ala Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly
 50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser
 65 70 75 80

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

85 90 95
 Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr
 100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys
 115 120 125

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

130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

 145 150 155 160
 Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

 165 170 175
 Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

 180 185 190
 Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln

 195 200 205
 Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

 210 215 220
 Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
 225 230 235 240
 Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys

 245 250 255
 Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp

 260 265 270
 Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro

 275 280 285
 Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Arg Gly Glu Thr Gly

 290 295 300
 Pro Ala Ala Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly

 325 330 335
 Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly

 340 345 350
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr

 355 360 365
 Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn

 370 375 380

Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp
 385 390 395 400
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser
 405 410 415
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 420 425 430
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 435 440 445
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
 450 455 460
 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 465 470 475 480
 Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro
 485 490 495
 Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr
 500 505 510
 Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn
 515 520 525
 Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp
 530 535 540
 Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp
 545 550 555 560
 Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
 565 570 575
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
 580 585 590
 Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
 595 600 605
 Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln
 610 615 620
 Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe

625 630 635 640
 Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr
 645 650 655
 Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

 660 665 670
 Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly
 675 680 685
 Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His
 690 695 700

<210> 95

<211> 276

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 95

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

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

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

115 120 125
Arg Lys His Glu Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Arg Gly

130 135 140
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Ser

145 150 155 160
Glu Leu Thr Gln Asp Pro Ala Val Ser Val Ala Leu Gly Gln Thr Val

165 170 175
Arg Ile Thr Cys Gln Gly Asp Ser Leu Arg Ser Tyr Tyr Ala Ser Trp

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

195 200 205
Asn Asn Arg Pro Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Ser Ser

210 215 220
Gly Asn Thr Ala Ser Leu Thr Thr Thr Gly Ala Gln Ala Glu Asp Glu

225 230 235 240
Ala Asp Tyr Tyr Cys Asn Ser Ser Pro Phe Glu His Asn Leu Val Val

245 250 255
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His

260 265 270
Glu Pro Glu Ala

275
<210> 96
<211> 279
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><221> source
<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
polypeptide"
<400> 96

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

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

20	25	30	
Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly			
35	40	45	
Tyr Ala Phe Thr Asn Tyr Leu Ile Glu Trp Val Lys Gln Arg Pro Gly			
50	55	60	
Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr			
65	70	75	80
Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys			
85	90	95	
Ser Ser Ser Thr Ala Tyr Met Gln Leu Ser Ser Leu Thr Ser Asp Asp			
100	105	110	
Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala			
115	120	125	
Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly			
130	135	140	
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile			
145	150	155	160
Val Leu Thr Gln Ser Pro Ala Ser Leu Ala Val Ser Leu Gly Gln Arg			
165	170	175	
Ala Thr Ile Ser Cys Lys Ala Ser Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp			
180	185	190	
Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu			
195	200	205	
Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Asn Leu Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe			
210	215	220	
Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val			
225	230	235	240
Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp			
245	250	255	
Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His			
260	265	270	

His His His Glu Pro Glu Ala

275

<210> 97

<211> 279

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 97

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Val Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly

35 40 45

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

50 55 60

Gln Gly Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr

65 70 75 80

Asn Tyr Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys

85 90 95

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

100 105 110

Ser Ala Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala

115 120 125

Tyr Phe Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Ser

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

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

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

245 250 255
Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys His His His
260 265 270
His His His Glu Pro Glu Ala
275

<210> 98

<211> 279

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 98

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

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

65				70				75				80			
Glu	Ser	Gly	Ile	Pro	Ala	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Gly	Ser	Gly	Thr	Asp
85				90				95							
Phe	Thr	Leu	Asn	Ile	His	Pro	Val	Glu	Glu	Glu	Asp	Ala	Ala	Thr	Tyr
100				105				110							
Tyr	Cys	Gln	Gln	Ser	Asn	Glu	Asp	Pro	Tyr	Thr	Phe	Gly	Gly	Gly	Thr
115				120				125							
Lys	Leu	Glu	Ile	Lys	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly
130				135				140							
Gly	Gly	Gly	Ser	Gln	Val	Gln	Leu	Gln	Gln	Ser	Gly	Ala	Glu	Leu	Val
145				150				155				160			
Arg	Pro	Gly	Thr	Ser	Val	Lys	Val	Ser	Cys	Lys	Ala	Ser	Gly	Tyr	Ala
165				170				175							
Phe	Thr	Asn	Tyr	Leu	Ile	Glu	Trp	Val	Lys	Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Gly
180				185				190							
Leu	Glu	Trp	Ile	Gly	Val	Ile	Asn	Pro	Gly	Ser	Gly	Gly	Thr	Asn	Tyr
195				200				205							
Asn	Glu	Lys	Phe	Lys	Gly	Lys	Ala	Thr	Leu	Thr	Ala	Asp	Lys	Ser	Ser
210				215				220							
Ser	Thr	Ala	Tyr	Met	Gln	Leu	Ser	Ser	Leu	Thr	Ser	Asp	Asp	Ser	Ala
225				230				235				240			
Val	Tyr	Phe	Cys	Ala	Arg	Trp	Arg	Gly	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Ala	Tyr	Phe
245				250				255							
Asp	Val	Trp	Gly	Ala	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	His	His	His
260				265				270							
His	His	His	Glu	Pro	Glu	Ala									
275															
<210> 99															
<211> 279															
<212> PRT															
<213> Artificial Sequence															

<220><221> source

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

<400> 99

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Gln Ser Val Asp Tyr Asp Gly Asp Ser Tyr Met Asn Trp Tyr Gln Gln

50 55 60

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

65 70 75 80

Glu Ser Gly Ile Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp

85 90 95

Phe Thr Leu Asn Ile His Pro Val Glu Glu Glu Asp Ala Ala Thr Tyr

100 105 110

Tyr Cys Gln Gln Ser Asn Glu Asp Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Arg Pro Gly Thr Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Ala

165 170 175

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

180 185 190

Leu Glu Trp Ile Gly Val Ile Asn Pro Gly Ser Gly Gly Thr Asn Tyr

195 200 205

Asn Glu Lys Phe Lys Gly Lys Ala Thr Leu Thr Ala Asp Lys Ser Ser

210 215 220

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

225 230 235 240

Val Tyr Phe Cys Ala Arg Trp Arg Gly Asp Gly Tyr Tyr Ala Tyr Phe

245 250 255

Asp Val Trp Gly Ala Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser His His His

260 265 270

His His His Glu Pro Glu Ala

275

<210> 100

<211> 295

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 100

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125
 Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
 130 135 140
 Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 165 170 175
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 180 185 190

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

 Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
 260 265 270
 Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His
 275 280 285
 His His His Glu Pro Glu Ala
 290 295
 <210> 101
 <211> 765
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 101

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser

145 150 155 160

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu

165 170 175

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

180 185 190

Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp

195 200 205

His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val

210 215 220

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

225 230 235 240

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

245 250 255
Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe

260 265 270
Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro

275 280 285
Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe

290 295 300
Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr

305 310 315 320
Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr

325 330 335
Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu

340 345 350
Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu

355 360 365
Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp

370 375 380
Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu

385 390 395 400
Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys

405 410 415
His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys

420 425 430
Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys

435 440 445
Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu

450 455 460
Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val

465 470 475 480
Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe

485 490 495

Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
 500 505 510
 Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu
 515 520 525
 Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe
 530 535 540
 Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln
 545 550 555 560
 Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala
 565 570 575
 Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr
 580 585 590
 Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys
 595 600 605
 Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser
 610 615 620
 Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser
 625 630 635 640
 Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro
 645 650 655
 Cys Phe Ser Ala Leu Glu Val Asp Glu Thr Tyr Val Pro Lys Glu Phe
 660 665 670
 Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu
 675 680 685
 Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys
 690 695 700
 His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp
 705 710 715 720
 Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr
 725 730 735
 Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala

740 745 750
 Leu Gly Leu His His His His His His Glu Pro Glu Ala
 755 760 765
 <210> 102
 <211> 765
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221
 > source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 102
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
 20 25 30
 Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
 35 40 45
 Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe

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

 115 120 125
 Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
 130 135 140
 Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Gly Gly Gly Gly Ser
 145 150 155 160
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu

165 170 175
Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu

180 185 190
Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp

195 200 205
His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val

210 215 220
Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe

225 230 235 240
Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu

245 250 255
Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe

260 265 270
Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro

275 280 285
Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe

290 295 300
Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr

305 310 315 320
Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr

325 330 335
Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu

340 345 350
Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu

355 360 365
Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp

370 375 380
Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu

385 390 395 400
Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys

405 410 415

His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys
420 425 430

Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys
435 440 445

Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu
450 455 460

Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val
465 470 475 480

Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe
485 490 495

Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
500 505 510

Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu
515 520 525

Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe
530 535 540

Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln
545 550 555 560

Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala
565 570 575

Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr
580 585 590

Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys
595 600 605

Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser
610 615 620

Val Val Leu Asn Gln Leu Cys Val Leu His Glu Lys Thr Pro Val Ser
625 630 635 640

Asp Arg Val Thr Lys Cys Cys Thr Glu Ser Leu Val Asn Arg Arg Pro
645 650 655

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

660 665 670
 Asn Ala Glu Thr Phe Thr Phe His Ala Asp Ile Cys Thr Leu Ser Glu
 675 680 685
 Lys Glu Arg Gln Ile Lys Lys Gln Thr Ala Leu Val Glu Leu Val Lys

690 695 700
 His Lys Pro Lys Ala Thr Lys Glu Gln Leu Lys Ala Val Met Asp Asp
 705 710 715 720
 Phe Ala Ala Phe Val Glu Lys Cys Cys Lys Ala Asp Asp Lys Glu Thr
 725 730 735
 Cys Phe Ala Glu Glu Gly Lys Lys Leu Val Ala Ala Ser Gln Ala Ala
 740 745 750
 Leu Gly Leu His His His His His His Glu Pro Glu Ala

755 760 765
 <210> 103
 <211> 765
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 103
 Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
 20 25 30
 Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

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

85 90 95
 Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
 100 105 110
 Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu
 115 120 125
 Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile
 130 135 140
 Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly
 145 150 155 160
 Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Asp Ala His Lys Ser Glu
 165 170 175
 Val Ala His Arg Phe Lys Asp Leu Gly Glu Glu Asn Phe Lys Ala Leu
 180 185 190
 Val Leu Ile Ala Phe Ala Gln Tyr Leu Gln Gln Cys Pro Phe Glu Asp
 195 200 205
 His Val Lys Leu Val Asn Glu Val Thr Glu Phe Ala Lys Thr Cys Val
 210 215 220
 Ala Asp Glu Ser Ala Glu Asn Cys Asp Lys Ser Leu His Thr Leu Phe
 225 230 235 240
 Gly Asp Lys Leu Cys Thr Val Ala Thr Leu Arg Glu Thr Tyr Gly Glu
 245 250 255
 Met Ala Asp Cys Cys Ala Lys Gln Glu Pro Glu Arg Asn Glu Cys Phe
 260 265 270
 Leu Gln His Lys Asp Asp Asn Pro Asn Leu Pro Arg Leu Val Arg Pro
 275 280 285
 Glu Val Asp Val Met Cys Thr Ala Phe His Asp Asn Glu Glu Thr Phe
 290 295 300
 Leu Lys Lys Tyr Leu Tyr Glu Ile Ala Arg Arg His Pro Tyr Phe Tyr
 305 310 315 320
 Ala Pro Glu Leu Leu Phe Phe Ala Lys Arg Tyr Lys Ala Ala Phe Thr
 325 330 335

Glu Cys Cys Gln Ala Ala Asp Lys Ala Ala Cys Leu Leu Pro Lys Leu
 340 345 350
 Asp Glu Leu Arg Asp Glu Gly Lys Ala Ser Ser Ala Lys Gln Arg Leu
 355 360 365
 Lys Cys Ala Ser Leu Gln Lys Phe Gly Glu Arg Ala Phe Lys Ala Trp
 370 375 380
 Ala Val Ala Arg Leu Ser Gln Arg Phe Pro Lys Ala Glu Phe Ala Glu
 385 390 395 400
 Val Ser Lys Leu Val Thr Asp Leu Thr Lys Val His Thr Glu Cys Cys
 405 410 415
 His Gly Asp Leu Leu Glu Cys Ala Asp Asp Arg Ala Asp Leu Ala Lys
 420 425 430
 Tyr Ile Cys Glu Asn Gln Asp Ser Ile Ser Ser Lys Leu Lys Glu Cys
 435 440 445
 Cys Glu Lys Pro Leu Leu Glu Lys Ser His Cys Ile Ala Glu Val Glu
 450 455 460
 Asn Asp Glu Met Pro Ala Asp Leu Pro Ser Leu Ala Ala Asp Phe Val
 465 470 475 480
 Glu Ser Lys Asp Val Cys Lys Asn Tyr Ala Glu Ala Lys Asp Val Phe
 485 490 495
 Leu Gly Met Phe Leu Tyr Glu Tyr Ala Arg Arg His Pro Asp Tyr Ser
 500 505 510
 Val Val Leu Leu Leu Arg Leu Ala Lys Thr Tyr Glu Thr Thr Leu Glu
 515 520 525
 Lys Cys Cys Ala Ala Ala Asp Pro His Glu Cys Tyr Ala Lys Val Phe
 530 535 540
 Asp Glu Phe Lys Pro Leu Val Glu Glu Pro Gln Asn Leu Ile Lys Gln
 545 550 555 560
 Asn Cys Glu Leu Phe Glu Gln Leu Gly Glu Tyr Lys Phe Gln Asn Ala
 565 570 575
 Leu Leu Val Arg Tyr Thr Lys Lys Val Pro Gln Val Ser Thr Pro Thr

580 585 590
 Leu Val Glu Val Ser Arg Asn Leu Gly Lys Val Gly Ser Lys Cys Cys
 595 600 605
 Lys His Pro Glu Ala Lys Arg Met Pro Cys Ala Glu Asp Tyr Leu Ser

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

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

740 745 750
 Leu Gly Leu His His His His His His Glu Pro Glu Ala
 755 760 765

<210> 104

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 104

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr

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

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

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

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

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
260 265 270

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly
305 310 315 320

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
325 330 335

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
340 345 350

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg
355 360 365

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser
370 375 380

Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser
385 390 395 400

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
405 410 415

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp
420 425 430

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
450 455 460

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
465 470 475 480

Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly
485 490 495

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

500 505 510
Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
515 520 525
Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

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

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

660 665 670
Asp Thr Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp
675 680 685
Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
690 695 700
Glu Pro Glu Ala

705

<210> 105

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 105

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

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

130 135 140

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys

145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

180 185 190

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

195 200 205

Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala

210 215 220

Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
 225 230 235 240
 Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
 245 250 255

Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
 260 265 270
 Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
 275 280 285
 Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 290 295 300
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
 305 310 315 320

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

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

Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 450 455 460
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser

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

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

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

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

 Glu Pro Glu Ala
 705

<210> 106

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 106

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Phe Thr Val Ser Asn Ser Val Met Ala Trp Tyr Arg Gln Thr Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Phe Val Ala Ile Ile Asn Ser Val Gly Ser Thr Asn

65 70 75 80

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

85 90 95

Lys Asn Thr Val Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Pro Glu Asp Thr

100 105 110

Ala Val Tyr Val Cys Asn Arg Asn Phe Asp Arg Ile Tyr Trp Gly Gln

115 120 125

Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser Ser Gly Gly Pro Gly Pro Ala Gly

130 135 140

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

145 150 155 160

Thr Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu

165 170 175

Asn Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr

180 185 190

Phe Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln
 195 200 205
 Cys Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala
 210 215 220
 Gln Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile
 225 230 235 240
 Asn Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys
 245 250 255
 Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
 260 265 270
 Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
 275 280 285
 Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 290 295 300
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
 305 310 315 320
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
 325 330 335
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
 340 345 350
 Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr
 355 360 365
 Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 370 375 380
 Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 420 425 430
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro

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

 485 490 495
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser
 500 505 510
 Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile
 515 520 525
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 530 535 540
 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp

 545 550 555 560
 Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 565 570 575
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
 580 585 590
 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 595 600 605
 Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val

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

 675 680 685

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His

690

695

700

Glu Pro Glu Ala

705

<210> 107

<211> 161

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 107

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1

5

10

15

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

20

25

30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35

40

45

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

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100

105

110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115

120

125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130

135

140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr His His His His His

145

150

155

160

His

<210> 108

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 108

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Gly

145 150 155 160

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

165 170 175

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys
180 185 190

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg
195 200 205

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser
210 215 220

Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
225 230 235 240

Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
245 250 255

Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu
260 265 270

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

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
290 295 300

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Gly
305 310 315 320

Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
325 330 335

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
340 345 350

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg
355 360 365

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser
370 375 380

Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser
385 390 395 400

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
405 410 415

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

420 425 430
 Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
 450 455 460
 Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg

 465 470 475 480
 Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly
 485 490 495
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser
 500 505 510
 Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
 515 520 525
 Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp

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

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

 660 665 670

Asp Thr Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp

675 680 685

Gly Lys Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His

690 695 700

Glu Pro Glu Ala

705

<210> 109

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

polypeptide"

<400> 109

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Val Tyr Tyr Cys Asn Ala Leu Tyr Gly Thr Asp Tyr Trp Gly Lys

115 120 125

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

130 135 140

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

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

 Glu Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp
 260 265 270
 Ile Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro
 275 280 285
 Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 290 295 300
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser
 305 310 315 320

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

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

385 390 395 400
 Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 420 425 430
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro
 435 440 445

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

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

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

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

Glu Pro Glu Ala

705

<210> 110

<211> 708

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 110

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Arg Ile Phe Ser Ile Asp Ile Met Ser Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly

50 55 60

Lys Gln Arg Glu Leu Val Ala Arg Ile Thr Arg Gly Gly Thr Ile Ser

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

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

355 360 365
 Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 370 375 380
 Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser
 385 390 395 400
 Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 405 410 415
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

 420 425 430
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro
 435 440 445
 Gly Pro Ala Gly Met Lys Gly Leu Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 450 455 460
 Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser
 465 470 475 480
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val

 485 490 495
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser
 500 505 510
 Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile
 515 520 525
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 530 535 540
 Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp

 545 550 555 560
 Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
 565 570 575
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp
 580 585 590
 Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp
 595 600 605

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

610

615

620

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

625

630

635

640

Ser Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser

645

650

655

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

660

665

670

Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr

675

680

685

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His

690

695

700

Glu Pro Glu Ala

705

<210> 111

<211> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 111

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1

5

10

15

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

20

25

30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35

40

45

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

50

55

60

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

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

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

Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
340 345 350

Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg
355 360 365

Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser
370 375 380

Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser
385 390 395 400

Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
405 410 415

Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp
420 425 430

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
450 455 460

Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
465 470 475 480

Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly
485 490 495

Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser
500 505 510

Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly
515 520 525

Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp
530 535 540

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe
545 550 555 560

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

565

570

575

Pro Glu Ala

<210> 112

<211> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223

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

<400> 112

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Pro

145 150 155 160

Gly Gly Pro Ala Gly Ile Gly Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

165 170 175
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu Ser Cys

180 185 190
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val Arg

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

210 215 220
Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile

225 230 235 240
Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu

245 250 255
Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu

260 265 270
Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

275 280 285
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

290 295 300
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Pro

305 310 315 320
Gly Gly Pro Ala Gly Ile Gly Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu

325 330 335
Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys

340 345 350
Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg

355 360 365
Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser

370 375 380
Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser

385 390 395 400
Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

405 410 415

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

420 425 430

Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly

435 440 445

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile

450 455 460

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

465 470 475 480

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

485 490 495

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

500 505 510

Ala Ser Phe Arg Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly

515 520 525

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

530 535 540

Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe

545 550 555 560

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

565 570 575

Pro Glu Ala

<210> 113

<211> 579

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 113

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

Leu Arg Gly Ala Arg Cys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
 20 25 30

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

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

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

 Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile
 225 230 235 240
 Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu
 245 250 255
 Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu

260 265 270
 Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 275 280 285

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 290 295 300
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro Ala
 305 310 315 320
 Leu Phe Lys Ser Ser Phe Pro Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu
 325 330 335
 Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys
 340 345 350

 Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg
 355 360 365
 Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser
 370 375 380
 Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 385 390 395 400
 Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 405 410 415

 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp
 420 425 430
 Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly
 435 440 445
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile
 450 455 460
 Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg
 465 470 475 480

 Val Thr Ile Thr Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly
 485 490 495
 Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser
 500 505 510

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

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

<210> 114

<211> 581

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 114

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Ala Pro Thr Ser Ser Ser Thr Lys Lys Thr
 20 25 30
 Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn
 35 40 45
 Gly Ile Asn Asn Tyr Lys Asn Pro Lys Leu Thr Arg Met Leu Thr Phe
 50 55 60
 Lys Phe Tyr Met Pro Lys Lys Ala Thr Glu Leu Lys His Leu Gln Cys
 65 70 75 80
 Leu Glu Glu Glu Leu Lys Pro Leu Glu Glu Val Leu Asn Leu Ala Gln
 85 90 95
 Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn
 100 105 110

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

355 360 365
 Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp
 370 375 380
 Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr

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

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

 515 520 525
 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 530 535 540
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr
 545 550 555 560
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His
 565 570 575
 His Glu Pro Glu Ala
 580

<210

> 115

<211> 613

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 115

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp

1 5 10 15

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

20 25 30

Gln Leu Gln Leu Glu His Leu Leu Leu Asp Leu Gln Met Ile Leu Asn

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ser Lys Asn Phe His Leu Arg Pro Arg Asp Leu Ile Ser Asn Ile Asn

100 105 110

Val Ile Val Leu Glu Leu Lys Gly Ser Glu Thr Thr Phe Met Cys Glu

115 120 125

Tyr Ala Asp Glu Thr Ala Thr Ile Val Glu Phe Leu Asn Arg Trp Ile

130 135 140

Thr Phe Cys Gln Ser Ile Ile Ser Thr Leu Thr Ser Gly Gly Pro Pro

145 150 155 160

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

165 170 175

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

180 185 190

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

195 200 205

Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp Val
 210 215 220
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly
 225 230 235 240

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

 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 305 310 315 320
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Gly Gly Pro
 325 330 335
 Pro Gly Gly Pro Ala Gly Ile Gly Ala Leu Phe Lys Ser Ser Phe Pro
 340 345 350
 Pro Leu Ala Gln Lys Leu Lys Ser Ser Pro Gly Ser Glu Val Gln Leu
 355 360 365

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

 Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser
 435 440 445
 Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn

450 455 460
 Trp Asp Ala Leu Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser
 465 470 475 480
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 485 490 495

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

 Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
 565 570 575
 Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr
 580 585 590
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys His His His His His
 595 600 605
 His Glu Pro Glu Ala
 610
 <210> 116
 <211> 534
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 <221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 116
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

20 25 30
 Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Gly Gly Gly Gly Leu Asp Gly Asn
 35 40 45
 Glu Glu Pro Gly Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly

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

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

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

 245 250 255
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val
 260 265 270

Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser
 275 280 285
 Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val
 290 295 300
 Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser

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

 370 375 380
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 385 390 395 400
 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 405 410 415
 Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser
 420 425 430
 Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe

 435 440 445
 Val Val Ala Ile Asn Trp Ala Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
 450 455 460
 Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
 465 470 475 480
 Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
 485 490 495
 Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp

 500 505 510
 Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

515 520 525
 His His His His His His
 530
 <210> 117
 <211> 534
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"
 <400> 117
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
 1 5 10 15

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

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

 Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr
 145 150 155 160
 Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn

165 170 175
 Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu
 180 185 190
 Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
 195 200 205

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

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

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

 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 405 410 415

Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Arg Thr Phe Ser Ser
420 425 430

Tyr Ala Met Gly Trp Phe Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Phe
435 440 445

Val Val Ala Ile Asn Trp Ala Ser Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser
450 455 460

Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu
465 470 475 480

Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr
485 490 495

Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp
500 505 510

Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
515 520 525

His His His His His His
530

<210> 118

<211> 398

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 118

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

Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser
20 25 30

Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys
35 40 45

Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val
50 55 60

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

305 310 315 320
 Gly Ser Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser
 325 330 335
 Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
 340 345 350
 Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Ala Gly Tyr Gln Ile Asn

 355 360 365
 Ser Gly Asn Tyr Asn Phe Lys Asp Tyr Glu Tyr Asp Tyr Trp Gly Gln
 370 375 380
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
 385 390 395

<210> 119

<211> 518

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 119

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

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

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

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

Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His
 355 360 365
 Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln
 370 375 380
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly

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

 450 455 460
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr
 465 470 475 480
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 485 490 495
 Asp Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser
 500 505 510
 His His His His His His
 515

<210> 120

<211> 518

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 120

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

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

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Gly Gly Gly Gly Leu Asp Gly Asn
35 40 45

Glu Glu Pro Gly Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly
50 55 60

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

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg
85 90 95

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

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val Val Gly Gly Gly Gly Thr Gln
130 135 140

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

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

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

Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser
195 200 205

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln
210 215 220

Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg
225 230 235 240

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly
245 250 255

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

260	265	270
Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser		
275	280	285
Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val		
290	295	300
Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser		
305	310	315
Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg		
325	330	335
Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met		
340	345	350
Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His		
355	360	365
Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln		
370	375	380
Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly		
385	390	395
Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly		
405	410	415
Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu		
420	425	430
Tyr His Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp		
435	440	445
Val Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val		
450	455	460
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr		
465	470	475
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys		
485	490	495
Asp Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser		
500	505	510

His His His His His His

515

<210> 121

<211> 382

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

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

<400> 121

Val Val Gly Gly Gly Gly Thr Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Cys Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe

145 150 155 160

Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu

165 170 175

Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr
 180 185 190
 Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser
 195 200 205
 Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr
 210 215 220
 Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile
 225 230 235 240
 Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 260 265 270
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala
 275 280 285
 Ala Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr His Met His Trp Val Arg Gln
 290 295 300
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly
 305 310 315 320
 Thr Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg
 325 330 335
 Asp Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro
 340 345 350
 Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln
 355 360 365
 Gly Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
 370 375 380
 <210> 122
 <211> 503
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><221> source
 <223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 122

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Ala Leu Val Gln Pro Gly Gly

1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Pro Val Asn Arg Tyr

20 25 30
Ser Met Arg Trp Tyr Arg Gln Ala Pro Gly Lys Glu Arg Glu Trp Val

35 40 45
Ala Gly Met Ser Ser Ala Gly Asp Arg Ser Ser Tyr Glu Asp Ser Val

50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ala Arg Asn Thr Val Tyr

65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Asn Val Asn Val Gly Phe Glu Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Gln Val Thr

100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

115 120 125
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn Ser Leu Arg Leu

130 135 140
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe Gly Met Ser Trp

145 150 155 160
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser

165 170 175
Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe

180 185 190
Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn

195 200 205
Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly

210 215 220
Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly

225 230 235 240
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
 245 250 255
 Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala

 260 265 270
 Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala
 275 280 285
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn
 290 295 300
 Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile
 305 310 315 320
 Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu

 325 330 335
 Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe
 340 345 350
 Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 355 360 365
 Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 370 375 380
 Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val

 385 390 395 400
 Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr Gly Ala
 405 410 415
 Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln
 420 425 430
 Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro Gly Thr
 435 440 445
 Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr

 450 455 460
 Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Thr Leu
 465 470 475 480

Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val
485 490 495

Leu His His His His His His
500

<210> 123

<211> 509

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

polypeptide"

<400> 123

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe
20 25 30
Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr
100 105 110
Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Val
115 120 125

Val Gly Gly Gly Gly Thr Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu
130 135 140
Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Ala Ser Ser Thr
145 150 155 160

Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro
165 170 175

Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Val Pro
180 185 190

Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala
195 200 205

Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys
210 215 220

Thr Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240

Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
245 250 255

Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro
260 265 270

Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn
275 280 285

Lys Tyr Ala Ile Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu
290 295 300

Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr
305 310 315 320

Ala Asp Gln Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys
325 330 335

Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala
340 345 350

Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Ala Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser
355 360 365

Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly
370 375 380

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly
385 390 395 400

Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Thr Leu Ser Cys Ala Ala

405 410 415
 Ser Arg Phe Met Ile Ser Glu Tyr His Met His Trp Val Arg Gln Ala
 420 425 430
 Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ser Thr Ile Asn Pro Ala Gly Thr
 435 440 445

 Thr Asp Tyr Ala Glu Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp
 450 455 460
 Asn Ala Lys Asn Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Pro Glu
 465 470 475 480
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Asp Ser Tyr Gly Tyr Arg Gly Gln Gly
 485 490 495
 Thr Gln Val Thr Val Ser Ser His His His His His His
 500 505

<210> 124

<211> 267

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic
 polypeptide"

<400> 124

Met Asp Met Arg Val Pro Ala Gln Leu Leu Gly Leu Leu Leu Leu Trp
 1 5 10 15
 Leu Arg Gly Ala Arg Cys Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly
 20 25 30
 Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly
 35 40 45

 Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Thr Leu Ala Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly
 50 55 60
 Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Ala Ile Asp Ser Ser Ser Tyr Thr Tyr
 65 70 75 80
 Ser Pro Asp Thr Val Arg Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala

85 90 95
Lys Asn Ser Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr
100 105 110

Ala Val Tyr Tyr Cys Ala Arg Asp Ser Asn Trp Asp Ala Leu Asp Tyr
115 120 125

Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser
130 135 140

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln
145 150 155 160

Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr
165 170 175

Cys Lys Ala Ser Gln Asn Val Gly Thr Asn Val Gly Trp Tyr Gln Gln
180 185 190

Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Ala Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Phe Arg
195 200 205

Tyr Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp
210 215 220

Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr Tyr
225 230 235 240

Tyr Cys Gln Gln Tyr Tyr Thr Tyr Pro Tyr Thr Phe Gly Gly Gly Thr
245 250 255

Lys Val Glu Ile Lys His His His His His His
260 265

<210> 125

<211> 5

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Sortase A cleavage site"

<220><221> MOD_RES

<222> (3)..(3)

<223> Any amino acid

<400> 125

Leu Pro Xaa Thr Gly

1 5

<210> 126

<211> 25

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(25)

<223> /note="This sequence may encompass 1-5 'Gly Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<400> 126

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

20 25

<210> 127

<211> 20

<212

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<220><221> SITE

<222> (1)..(20)

<223> /note="This sequence may encompass 1-5 'Gly Gly Gly Ser' repeating units"

<400> 127

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

Gly Gly Gly Ser

20

<210> 128

<211> 7

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<

223> /note="Description of Unknown:

Protease-cleavable sequence"

<400> 128

Gly Pro Leu Gly Val Arg Gly

1 5

<210> 129

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Protease-cleavable sequence"

<400> 129

Ile Pro Val Ser Leu Arg Ser Gly

1 5

<210> 130

<211> 8

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Protease-cleavable sequence"

<400> 130

Val Pro Leu Ser Leu Tyr Ser Gly

1 5

<210> 131

<211> 10

<212> PRT

<213> Unknown

<220><221> source

<223> /note="Description of Unknown:

Protease-cleavable sequence"

<400> 131

Ser Gly Glu Ser Pro Ala Tyr Tyr Thr Ala

1 5 10

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 132

Gly Gly Gly Gly Ser

1 5

<210> 133

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic

peptide"

<400> 133

Gly Ser Gly Ser Gly Ser

1 5

<210> 134

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 134

Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Ser Gly Gly Thr

1 5 10

<210> 135

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic peptide"

<400> 135

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

1 5 10 15

<210> 136

<211> 6

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic 6xHis tag"

<400> 136

His His His His His His

1 5

<210> 137

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><221> source

<223> /note="Description of Artificial Sequence: Synthetic polypeptide"

<400> 137

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Asn

1 5 10 15

Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Lys Phe

20 25 30

Gly Met Ser Trp Val Arg Gln Gly Gly Gly Gly Gly Leu Asp Gly Asn

35 40 45

Glu Glu Pro Gly Gly Leu Glu Trp Val Ser Ser Ile Ser Gly Ser Gly

50 55 60

Arg Asp Thr Leu Tyr Ala Asp Ser Val Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser

65 70 75 80

Arg Asp Asn Ala Lys Thr Thr Leu Tyr Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg

85 90 95

Pro Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Thr Ile Gly Gly Ser Leu Ser

100 105 110

Val Ser Ser Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120