

(19) 대한민국특허청(KR)
(12) 공개특허공보(A)

(11) 공개번호 10-2024-0016260

(43) 공개일자 2024년02월06일

(51) 국제특허분류(Int. Cl.)

A61K 39/395 (2006.01) A61K 38/00 (2006.01)

A61K 39/00 (2006.01) A61K 47/18 (2017.01)

A61K 47/26 (2017.01) A61K 9/19 (2006.01)

(52) CPC특허분류

A61K 39/39591 (2013.01)

A61K 38/00 (2013.01)

(21) 출원번호 10-2023-7040273

(22) 출원일자(국제) 2022년06월01일

심사청구일자 없음

(85) 번역문제출일자 2023년11월22일

(86) 국제출원번호 PCT/US2022/031694

(87) 국제공개번호 WO 2022/256359

국제공개일자 2022년12월08일

(30) 우선권주장

63/195,265 2021년06월01일 미국(US)

(71) 출원인

암젠 인크

미국 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크, 원
암젠 센터 드라이브

(72) 발명자

맥코믹 제프

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일 스타프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브,
씨/오 암젠 인크.

맥컬리 아놀드

미국, 캘리포니아 91320-1799, 사우전드 오크스,
메일 스타프 28-5-에이, 원 암젠 센터 드라이브,
씨/오 암젠 인크.

(74) 대리인

특허법인한얼

전체 청구항 수 : 총 59 항

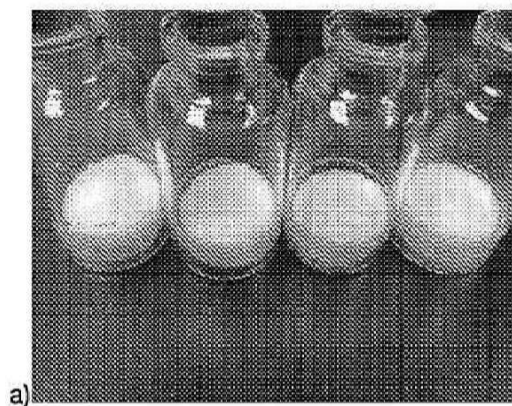
(54) 발명의 명칭 동결건조 단백질 제형의 가속화된 제조 방법

(57) 요약

본 명세서에는 개선된 저장 안정성을 나타내는 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 동결건조 제형의 가속화된 제조 방법이 개시된다.

대표도 - 도1

가속화된 주기를 이용한 거시적 제품 케이크 품질.



(52) CPC특허분류

A61K 47/183 (2013.01)

A61K 47/26 (2013.01)

A61K 9/19 (2013.01)

A61K 2039/505 (2013.01)

C07K 2317/31 (2013.01)

C07K 2317/94 (2013.01)

명세서

청구범위

청구항 1

동결건조 제형의 제조 방법으로서,

(a) 단백질, 당류 및 계면활성제를 포함하는 액체 제형이 들어 있는 동결건조 챔버를 약 -35°C 내지 약 -50°C 범위의 온도로 냉각시켜 냉동 제형을 생성하고, 상기 챔버를 약 -40°C 내지 약 -50°C 범위의 온도에서 약 1.5시간 내지 약 5.0시간의 기간 동안 유지하는 단계;

(b) 상기 챔버를 약 -30°C 내지 약 -20°C 범위의 온도 및 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력까지 가열하여 1차 건조 제형을 생성하고, 상기 챔버를 약 -30°C 내지 약 -20°C 범위의 온도 및 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력에서 약 12시간 내지 약 24시간의 기간 동안 유지하는 단계;

(c) 상기 챔버를 약 20°C 내지 약 30°C 범위의 온도로 가열하여 2차 건조 제형을 생성하고, 상기 챔버를 약 20°C 내지 약 30°C 범위의 온도 및 약 50 mTorr 내지 약 100 mTorr 범위의 압력에서 약 5시간 내지 약 12시간의 기간 동안 유지하여 동결건조 제형을 생성하는 단계

를 포함하되, 상기 액체 제형은 약 3 내지 7의 pH를 갖고, 만니톨을 함유하지 않으며, 상기 방법은 어닐링 (annealing) 단계가 없는, 방법.

청구항 2

제1항에 있어서, 단계 (a)의 상기 냉각은 약 -45°C 의 온도로 행해지는, 방법.

청구항 3

제1항 또는 제2항에 있어서, 단계 (a)의 상기 냉각은 약 $0.3^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 내지 약 $1^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 범위의 속도로 행해지는, 방법.

청구항 4

제3항에 있어서, 단계 (a)의 상기 냉각은 약 $0.5^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 의 속도로 행해지는, 방법.

청구항 5

제1항 내지 제4항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)의 상기 유지는 약 -45°C 의 온도에서 행해지는, 방법.

청구항 6

제1항 내지 제5항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)의 상기 유지는 약 1.5시간 내지 약 5시간의 기간 동안 행해지는, 방법.

청구항 7

제6항에 있어서, 단계 (a)의 상기 유지는 약 2 내지 3시간 동안 행해지는, 방법.

청구항 8

제1항 내지 제7항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)의 상기 가열은 약 -25°C 내지 -30°C 의 온도로 행해지는, 방법.

청구항 9

제1항 내지 제8항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)의 상기 가열은 약 $0.1^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 내지 약 $1^{\circ}\text{C}/\text{분}$ 범위의 속도로 행해지는, 방법.

청구항 10

제9항에 있어서, 단계 (b)의 상기 가열은 약 0.1℃/분 내지 약 0.5℃/분 범위의 속도로 행해지는, 방법.

청구항 11

제10항에 있어서, 단계 (b)의 상기 가열은 약 0.3℃/분의 속도로 행해지는, 방법.

청구항 12

제1항 내지 제11항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)의 상기 가열은 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력에서 행해지는, 방법.

청구항 13

제12항에 있어서, 단계 (b)의 상기 가열은 약 100 mTorr의 압력에서 행해지는, 방법.

청구항 14

제1항 내지 제13항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)의 상기 유지는 약 -25℃ 내지 약 -30℃의 온도에서 행해지는, 방법.

청구항 15

제1항 내지 제14항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)의 상기 유지는 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력에서 행해지는, 방법.

청구항 16

제15항에 있어서, 단계 (b)의 상기 유지는 약 100 mTorr의 압력에서 행해지는, 방법.

청구항 17

제1항 내지 제16항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (b)의 상기 유지는 약 10시간 내지 약 25시간의 기간 동안 행해지는, 방법.

청구항 18

제17항에 있어서, 단계 (b)의 상기 유지는 약 17시간 동안 행해지는, 방법.

청구항 19

제1항 내지 제18항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)의 상기 가열은 약 25℃의 온도로 행해지는, 방법.

청구항 20

제1항 내지 제19항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)의 상기 가열 램프 속도는 최대 약 0.5℃/분의 범위의 속도로 행해지는, 방법.

청구항 21

제20항에 있어서, 단계 (c)의 상기 가열 램프 속도는 약 0.1℃/분 내지 약 0.5℃/분 범위의 속도로 행해지는, 방법.

청구항 22

제21항에 있어서, 단계 (c)의 상기 가열은 약 0.4℃/분의 속도로 행해지는, 방법.

청구항 23

제1항 내지 제22항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)의 상기 유지는 약 25℃의 온도에서 행해지는, 방법.

청구항 24

제1항 내지 제23항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)의 상기 유지는 약 50 mTorr 내지 약 100 mTorr 범위의 압력에서 행해지는, 방법.

청구항 25

제24항에 있어서, 단계 (c)의 상기 유지는 약 70 mTorr의 압력에서 행해지는, 방법.

청구항 26

제1항 내지 제25항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (c)의 상기 유지는 약 8시간 동안 행해지는, 방법.

청구항 27

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질은 항체인, 방법.

청구항 28

제1항 내지 제26항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질은 이중특이적 항원-결합 분자인, 방법.

청구항 29

제28항에 있어서, 상기 이중특이적 항원-결합 분자는 반감기 연장(half-life extended: HLE) 이중특이적 항원-결합 분자인, 방법.

청구항 30

제29항에 있어서, 상기 HLE 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 33, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 55, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 55, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 87, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 109, 서열번호 110, 서열번호 111, 서열번호 121, 서열번호 122, 서열번호 131, 서열번호 141, 서열번호 142, 서열번호 146, 서열번호 147, 서열번호 156, 서열번호 165, 서열번호 174, 서열번호 183, 서열번호 184, 서열번호 185, 서열번호 186, 서열번호 187 또는 서열번호 188에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 31

제30항에 있어서, 상기 HLE 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 22, 서열번호 77, 서열번호 87 또는 서열번호 97에 제시된 아미노산 서열을 포함하는, 방법.

청구항 32

제1항 내지 제31항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 단백질은 약 0.1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml 범위의 농도로 상기 액체 제형에 존재하는, 방법.

청구항 33

제32항에 있어서, 상기 단백질은 약 0.1 mg/ml 내지 약 70 mg/ml 범위의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 34

제33항에 있어서, 상기 단백질은 약 0.5 mg/ml 내지 약 30 mg/ml 범위의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 35

제34항에 있어서, 상기 단백질은 약 1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml 범위의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 36

제35항에 있어서, 상기 단백질은 약 1 mg/ml의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 37

제1항 내지 제36항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)의 상기 액체 제형은 약 4 내지 6의 pH를 갖는, 방법.

청구항 38

제1항 내지 제37항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)의 상기 액체 제형은 완충제를 더 포함하는, 방법.

청구항 39

제38항에 있어서, 상기 완충제는 아세트산염 완충제, 글루탐산염 완충제, 시트르산염 완충제, 락트산염 완충제, 석신산염 완충제, 타르타르산염 완충제, 푸마르산염 완충제, 말레산염 완충제, 히스티딘 완충제, 인산염 완충제, 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산염 완충제 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 40

제39항에 있어서, 상기 완충제는 글루탐산을 포함하는, 방법.

청구항 41

제38항 내지 제40항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 완충제는 약 5 mM 내지 약 200 mM 범위의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 42

제41항에 있어서, 상기 완충제는 약 10 mM 내지 약 50 mM 범위의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 43

제42항에 있어서, 상기 완충제는 약 10 mM의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 44

제1항 내지 제43항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 당류는 단당류 또는 이당류인, 방법.

청구항 45

제44항에 있어서, 상기 당류는 글루코스, 갈락토스, 프룩토스, 자일로스, 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스 또는 이들의 임의의 조합인, 방법.

청구항 46

제45항에 있어서, 상기 당류는 수크로스인, 방법.

청구항 47

제1항 내지 제46항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 당류는 약 1 내지 약 15%(w/v) 범위의 농도로 상기 액체 제형에 존재하는, 방법.

청구항 48

제47항에 있어서, 상기 당류는 약 6% 내지 12%(w/v) 범위의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 49

제48항에 있어서, 상기 당류는 약 9%(w/v)의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 50

제1항 내지 제49항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 폴록사머 188, 폴록사머 407, 트리톤 X-100, 폴리옥시에틸렌, PEG 3350, PEG 4000, 또는 이들의 조합인, 방법.

청구항 51

제50항에 있어서, 상기 계면활성제는 폴리소르베이트 80인, 방법.

청구항 52

제1항 내지 제51항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 계면활성제는 약 0.001% 내지 0.5%(w/v) 범위의 농도로 상기 액체 제형에 존재하는, 방법.

청구항 53

제52항에 있어서, 상기 계면활성제는 약 0.001% 내지 0.01%(w/v) 범위의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 54

제53항에 있어서, 상기 계면활성제는 약 0.01%(w/v)의 농도로 존재하는, 방법.

청구항 55

제1항 내지 제54항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)의 상기 액체 제형은 약 4 내지 약 5의 pH를 갖는, 방법.

청구항 56

제1항 내지 제55항 중 어느 한 항에 있어서, 단계 (a)의 상기 액체 제형은 약 4.2의 pH를 갖고, 약 10 mM의 L-글루탐산, 약 9.0%(w/v)의 수크로스 및 약 0.010%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함하는, 방법.

청구항 57

제1항 내지 제56항 중 어느 한 항에 있어서, 상기 동결건조 제형은, 재구성 시, 40℃에서 1개월 동안 저장 후 고분자량 종의 백분율의 0.5% 이하의 증가를 나타내는, 방법.

청구항 58

제57항에 있어서, 상기 동결건조 제형은, 재구성 시, 40℃에서 1개월 동안 저장 후 고분자량 종의 백분율의 0.3% 이하의 증가를 나타내는, 방법.

청구항 59

제1항 내지 제58항 중 어느 한 항에 따른 방법에 의해 제조된 동결건조 단백질 제형.

발명의 설명

기술 분야

- [0001] 기술분야
- [0002] 본 개시내용은 개선된 저장 안정성을 나타내는, 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함하는 동결건조 제형의 가속화된 제조 방법을 제공한다.
- [0003] 전자적으로 제출된 자료의 참조에 의한 포함
- [0004] 본 명세서와 동시에 제출되며 다음과 같이 확인되는 컴퓨터로 판독 가능한 뉴클레오티드/아미노산 서열목록은 그 전체가 참조로서 포함된다: 파일명: I-56846_Seqlisting.txt; 용량: 345,286 바이트; 생성일: 2022년 5월 12일.

배경 기술

- [0005] 단편 및 이중특이적 항원-결합 분자를 함유하는 약제가 점점 중요해지고 있다. 그러나, 단백질은 단지 미미하게 안정적이며, 화학적 분해와 물리적 분해 둘 다에 매우 민감하다. 화학적 분해는 공유 결합에 관련된 변형, 예컨대, 탈아미드화, 산화, 절단, 클리핑(clipping)/단편화, 새로운 다이설파이드 브릿지의 형성, 가수분해, 이성질체화 또는 탈글리코실화를 지칭한다. 물리적 분해는 단백질 언폴딩, 표면에 대한 바람직하지 않은 흡착 및 응

집을 포함한다. 이러한 물리적 및 화학적 불안정성의 처리는 단백질 약제의 개발에서 가장 힘든 작업 중 하나이다(Chi et al., Pharm Res, Vol. 20, No. 9, Sept 2003, pp. 1325-1336, Roberts, Trends Biotechnol. 2014 Jul;32(7):372-80).

[0006] 반감기 연장 항원-결합 분자(예를 들어, Fc-분자와 같은 반감기 연장 양상을 포함하는 이중특이적 T 세포 관여자(BiTE®))는 특히 단백질 응집 및/또는 다른 분해 사건으로부터 보호될 필요가 있다. BiTE® 분자의 단백질 응집은 치료용 단백질의 생물학적 활성도 및 품질(사양)을 손상시킬 수 있기 때문에 문제가 된다. 더욱이, BiTE® 분자의 응집은 최종 생성물로부터 응집물을 제거하는 데 필요한 정교한 정제 단계로 인해 생성물 수율을 감소시킬 수 있다. 보다 최근에는, (인간화 또는 완전 인간 단백질의 경우라 할지라도) 응집된 단백질의 존재는, 환자가 활성 단백질 단량체에 대한 면역 반응을 일으킬 위험을 상당히 증가시켜, 중화 항체 및 약물 저항성 또는 다른 유해한 부작용을 초래할 수 있다는 우려 및 증거가 증가하고 있다(Mahler J Pharm Sci. 2009 Sep;98(9):2909-34).

[0007] 단백질-기반 약제 제형은 저장 동안 제형에서 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자의 온전성을 보존하는 데 도움이 되기 위해서 종종 동결건조되어, 고체 상태로 저장된다. 그러나, 단백질 제형을 동결건조시키기 위한 다수의 기존의 방법은 시간 경과에 따라 적합한 안정성을 나타내고 알려진 방법과 비교할 때 더 빠른 고체 상태 제형을 생성시키지 못한다. 따라서, 개선된 저장 안정성을 나타내는 동결건조 단백질 제형을 제조하기 위한 새로운 가속화된 방법이 필요하다.

발명의 내용

[0008] 일 양상에서, 본 개시내용은 동결건조 제형의 빠른 제조 방법을 제공하며, 이 방법은 (a) 단백질, [당류 및 계면활성제]를 포함하는 액체 제형이 들어 있는 동결건조 챔버를 약 -35℃ 내지 약 -50℃ 범위의 온도로 냉각시켜 동결된 제형을 생성하고, 챔버를 약 -40℃ 내지 약 -50℃ 범위의 온도에서 약 1.0시간 내지 약 3.0시간의 기간 동안 유지하는 단계; (b) 챔버를 약 -35℃ 내지 약 -20℃ 범위의 온도 및 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력까지 가열하여 1차 건조 제형을 생성하고, 챔버를 약 -35℃ 내지 약 -20℃ 범위의 온도 및 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력에서 약 12시간 내지 약 24시간의 기간 동안 유지하는 단계; (c) 챔버를 약 20℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도로 가열하여 2차 건조 제형을 생성하고, 챔버를 약 20℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도 및 약 50 mTorr 내지 약 100 mTorr 범위의 압력에서 약 5시간 내지 약 12시간의 기간 동안 유지시켜 동결건조 제형을 생성하는 단계를 포함하되; 액체 제형은 약 3 내지 7의 pH를 갖고, 만니톨을 함유하지 않으며; 상기 방법은 어닐링 단계가 없다.

[0009] 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 개시내용의 방법에 의해서 제조된 동결건조 단백질 제형을 제공한다.

[0010] 추가 양상 및 이점은 다음의 상세한 설명의 검토로부터 당업자에게 명백할 것이다. 본 명세서에 개시된 방법은 다양한 형태의 실시형태를 허용할 수 있지만, 이하의 설명은 본 개시내용이 예시적이며, 본 명세서에 기재된 특정 실시형태로 본 발명을 제한하려는 것으로 의도하지 않는다는 이해 하에 특정 실시형태를 포함한다.

도면의 간단한 설명

[0011] 도 1은, 주기 완료 후, 거시적 붕괴의 임의의 표시를 위한 그리고 전반적 품질에 대한 육안 검사에 의해 평가된 건조된 제품 케이크를 나타낸다. BITE B의 제품 케이크는 허용 가능한 것으로 결정되었고, 여러 각도로 촬영한 사진을 나타낸다.

도 2는 시간에 따라 플롯팅한 고분자량(HMW) 종에 대한 상대 면적% 값을 나타낸다. 데이터는 연구 과정에 걸쳐 응집 불안정이 없다는 것을 시사한다.

발명을 실시하기 위한 구체적인 내용

[0012] 본 명세서에는 개선된 안정성을 나타내는, 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, 반감기 연장 이중특이적 항원-결합 분자)를 포함하는 동결건조 제형의 가속화된 제조 방법이 개시된다. 본 개시내용의 가속화된 동결건조 방법은 이롭게는 감소된 물리적 분해, 예컨대, 응집뿐만 아니라 감소된 화학적 분해, 예컨대, 감소된 클리핑 및 탈아미드화를 초래한다. 추가로, 본 명세서에 개시된 가속화된 동결건조 방법은 저농도 단백질 제형 및 고농도 단백질 제형, 예컨대, 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자를 함유하는 제형을 둘 다 안정화시킬 수 있다.

- [0013] 정의
- [0014] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "약제학적 제형"은 필요한 대상체에 대한 투여에 적합한 제형에 관한 것이다. 용어 "대상체" 또는 "개체" 또는 "동물" 또는 "환자"는 본 개시내용의 약제학적 제형의 투여가 바람직한 임의의 대상체, 특별하게는 포유류 대상체를 지칭하기 위해 본 개시내용에서 상호 호환 가능하게 사용된다. 포유류 대상체는 인간, 비인간 영장류, 개, 고양이, 기니피그, 토끼, 래트, 마우스, 말, 소, 젖소 등을 포함하고, 인간이 바람직하다. 본 개시내용의 약제학적 제형은 안정적이고, 약제학적으로 허용 가능하다. 즉, 약제학적 제형이 투여되는 대상체에서 유의미한 바람직하지 않은 국소 또는 전신 효과를 유발하지 않으면서 목적하는 치료 효과를 이끌어낼 수 있다. 본 개시내용의 약제학적으로 허용 가능한 제형은 멸균성일 수 있다. 구체적으로, 용어 "약제학적으로 허용 가능한"은 동물 및 보다 특별하게는 인간에서 사용하기 위해서 규제 기관에 의해서 또는 다른 일반적으로 인식되는 약전에 의해서 승인된 것을 의미할 수 있으나, 규제 기관에 의해 승인된 것들로 제한되지 않는다.
- [0015] 용어 "안정성" 또는 "안정화"는 구체적으로 제형화, 충전, 운송, 저장 및 투여 중에 약제학적 제형의 전체적인 안정성, 그리고 특히 활성 성분(즉, 단백질, 예컨대, 이중특이적 항원-결합 분자) 자체의 안정성에 관한 것이다. "안정적인 제형"은 내부의 단백질(예를 들어, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자)이 저장 시 및 공정(예를 들어, 동결/해동, 기계적 혼합 및 동결건조) 중에 그의 물리적 및/또는 화학적 온전성 및 생물학적 활성을 본질적으로 유지하는 제형이다. 단백질 안정성은 고분자량(HMW) 종의 형성, 효소 활성의 손실, 펩티드 단편의 생성 및 전하 프로파일의 이동에 의해 측정할 수 있다.
- [0016] 본 명세서에서 사용되는 용어 "응집"은 예를 들어 반 데르 발스 힘 또는 화학 결합을 통한 분자 사이의 직접적인 상호 인력을 지칭한다. 특히, 응집은 단백질이 축적되고 함께 무리를 짓는 것으로 이해된다. 응집물은 무정형 응집물 및 올리고머를 포함할 수 있고, 전형적으로 고분자량(HMW) 중, 즉 응집되지 않은 분자인 생성물 분자보다 더 높은 분자량을 갖는 분자라고 한다.
- [0017] 용어 "(단백질) 응집물"은 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 일반적으로 목적하는 정의된 종(예를 들어, 단백질) 대신에 더 높은 분자량의 단백질 중, 예컨대 "올리고머" 또는 "다량체"를 포함한다. 이 용어는 본 명세서에서 용어 "고분자량" 중 및 "HMW"와 상호 교환 가능하게 사용된다. 단백질 응집물은 일반적으로 크기(작은 조립체(이량체)에서 큰 조립체(눈에 보이지 않거나(subvisible) 심지어는 눈에 보이는 입자)까지의 범위 및 나노미터에서 마이크로미터 범위까지의 직경 범위), 형태(대략 구체에서 미소섬유까지), 단백질 구조(천연 대 비천연/변성), 분자간 결합의 유형(공유 대 비공유), 가역성 및 용해성이 상이할 수 있다. 가용성 응집물은 대략 1 내지 100 nm의 크기 범위를 포함하고, 단백질 미립자는 육안으로 보이지 않는(대략 0.1 내지 100 nm) 범위 및 가시적(100 nm 초과) 범위를 포함한다. 상기에 언급된 유형의 단백질 응집물 모두는 일반적으로 이 용어에 포함된다. 용어 "(단백질) 응집물"은 따라서 2종 이상의 단백질 단량체의 모든 부류의 물리적으로 회합 또는 화학적으로 연결된 비천연 종을 지칭한다.
- [0018] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, 용어 "저분자량(LMW)" 종은 단백질, 예컨대, 이중특이적 항원-결합 분자의 단편을 지칭한다.
- [0019] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "가속화된 동결건조 방법"은 본 명세서에 기재된 바와 같은 동결건조 단백질 제형의 안정성을 유지하면서 동결건조 장치에서 상이한 온도 및 압력을 이용하여 알려진 방법보다 적어도 25% 더 빠른 동결건조 방법을 지칭한다.
- [0020] 방법
- [0021] 본 개시내용의 일 양상은 동결건조 제형의 가속화된 제조 방법을 제공하되, 상기 방법은 어닐링 단계가 없다. 상기 방법은 (a) 약 3 내지 7의 pH를 갖고 단백질, 당류 및 계면활성제를 포함하며 만니톨이 없는 액체 제형이 들어 있는 동결건조 챔버를 약 -40℃ 내지 약 -50℃ 범위의 온도로 냉각시켜 동결된 제형을 생성하고, 상기 챔버를 약 -40℃ 내지 약 -50℃ 범위의 온도에서 약 1시간 내지 약 3시간의 기간 동안 유지하는 단계; (b) 챔버를 약 -30℃ 내지 약 -20℃ 범위의 온도 및 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력까지 가열하여 1차 건조 제형을 생성하고, 챔버를 약 -35℃ 내지 약 -20℃ 범위의 온도 및 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력에서 약 12시간 내지 약 24시간의 기간 동안 유지하는 단계; 및 (c) 챔버를 약 20℃ 내지 약 35℃ 범위의 온도로 가열하여 2차 건조 제형을 생성하고, 챔버를 약 20℃ 내지 약 30℃ 범위의 온도 및 약 50 mTorr 내지 약 100 mTorr 범위의 압력에서 약 5시간 내지 약 10시간의 기간 동안 유지시켜 동결건조 제형을 생성하는 단계를 포함한다.

- [0022] 본 명세서에 사용되는 바와 같이 용어 "온도"는 동결건조 챔버 내부의 온도를 지칭한다(동결건조 챔버의 내부 온도 "내부 온도", 정확하게는 주기 동안 동결건조기의 제어된 "온도"는 챔버 선반을 통해 펌핑되는 실리콘 오일의 입구 온도를 통해 측정된다. 다시 말해서, 샘플 바이알 바닥과 접촉되는 챔버의 금속 선반으로 펌핑되는 액체의 온도이다). 마찬가지로, 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 용어 "압력"은 동결건조 챔버 내부의 압력(즉, 동결건조 챔버의 내부 압력 "내부 압력")을 지칭한다.
- [0023] 단계 (a). 단계 (a)에서, 액체 제형이 들어 있는 동결건조 챔버를 약 -35℃ 내지 약 -50℃ 범위의 온도(예를 들어, 내부 온도)로 냉각시켜 동결된 제형을 생성하고, 약 -40℃ 내지 약 -50℃ 범위의 온도(예를 들어, 내부 온도)에서 약 2시간 내지 약 24시간의 기간 동안 유지시킨다. 일부 실시형태에서, 냉각은 약 -40℃ 내지 약 -50℃ 범위의 온도(예를 들어, 약 -40℃, -41℃?, -42℃?, -43℃?, -44℃?, -45℃?, -46℃?, -47℃?, -48℃?, -49℃? 또는 -50℃로 행해진다. 다양한 경우에, 냉각은 약 -45℃의 온도로 행해질 수 있다. 일부 경우에, 챔버의 냉각은 약 0.1℃/분 내지 약 1℃/분 범위의 속도로 행해진다. 다양한 실시형태에서, 냉각은 약 0.5℃/분 내지 약 0.8℃/분의 속도로 행해진다. 일부 실시형태에서, 냉각은 약 0.5℃/분, 0.6℃/분, 0.7℃/분, 0.8℃/분, 0.9℃/분 또는 1℃/분의 속도로 행해진다. 일부 경우에, 냉각은 약 0.5℃/분의 속도로 행해진다. 일부 실시형태에서, 챔버의 유지는 약 -40℃, -41℃, -42℃, -43℃, -44℃, -45℃, -46℃, -47℃, -48℃, -49℃ 또는 -50℃의 온도에서 행해질 수 있다. 일부 실시형태에서, 유지는 약 -45℃의 온도에서 행해진다. 일부 실시형태에서, 동결건조 챔버가 냉각되는 온도와 유지 온도는 동일하다. 다양한 실시형태에서, 유지는 약 1시간 내지 약 3시간(예를 들어, 약 1시간, 1.5시간, 2시간, 2.5시간 또는 3시간)의 기간 동안 행해진다. 일부 경우에, 유지는 약 2시간 동안 행해진다.
- [0024] 단계 (b). 단계 (b)에서, 동결건조 챔버를 약 -35℃ 내지 약 -20℃ 범위의 온도(예를 들어, 내부 온도) 및 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력(예를 들어, 내부 압력)으로 가열하여 1차 건조 제형을 생성하고, 약 -35℃ 내지 약 -20℃ 범위의 온도(예를 들어, 내부 온도) 및 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr 범위의 압력(예를 들어, 내부 압력)에서 약 12시간 내지 약 24시간의 기간 동안 유지시킨다. 일부 실시형태에서, 가열은 약 -35℃, -34℃, -33℃, -32℃, -31℃, -30℃, -29℃, -28℃, -27℃, -26℃, -25℃, -24℃, -23℃, -22℃, -21℃ 또는 -20℃의 온도로 행해진다. 다양한 경우에, 가열은 약 -27℃의 온도에서 행해진다. 일부 경우에, 가열은 약 0.1℃/분 내지 약 1℃/분 범위의 속도로 행해진다. 다양한 실시형태에서, 가열은 약 0.1℃/분 내지 약 0.5℃/분(예를 들어, 0.1℃/분, 0.2℃/분, 0.3℃/분, 0.4℃/분 또는 0.5℃/분)의 속도로 행해진다. 일부 경우에, 가열은 약 0.3℃/분의 속도로 행해진다. 다양한 경우에, 가열은 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr, 또는 약 80 mTorr 내지 약 120 mTorr, 또는 약 85 mTorr 내지 약 115 mTorr, 또는 약 90 mTorr 내지 약 110 mTorr 범위의 압력에서 행해진다. 일부 경우에, 가열은 약 95 mTorr, 96 mTorr, 97 mTorr, 98 mTorr, 99 mTorr, 100 mTorr, 101 mTorr, 102 mTorr, 103 mTorr, 104 mTorr 또는 105 mTorr의 압력에서 행해진다. 다양한 실시형태에서, 가열은 약 100 mTorr의 압력에서 행해진다. 일부 실시형태에서, 챔버의 유지는 약 -35℃, -34℃, -33℃, -32℃, -31℃, -30℃, -29℃, -28℃, -27℃, -26℃, -25℃, -24℃, -23℃, -22℃, -21℃ 또는 -20℃의 온도에서 행해진다. 다양한 경우에, 유지는 약 -27℃의 온도에서 행해진다. 다양한 실시형태에서, 유지는 약 75 mTorr 내지 약 125 mTorr, 또는 약 80 mTorr 내지 약 120 mTorr, 또는 약 85 mTorr 내지 약 115 mTorr, 또는 약 90 mTorr 내지 약 110 mTorr 범위의 압력에서 행해진다. 일부 경우에, 가열은 약 95 mTorr, 96 mTorr, 97 mTorr, 98 mTorr, 99 mTorr, 100 mTorr, 101 mTorr, 102 mTorr, 103 mTorr, 104 mTorr 또는 105 mTorr의 압력에서 행해진다. 다양한 실시형태에서, 가열은 약 100 mTorr의 압력에서 행해진다. 일부 실시형태에서, 동결건조 챔버가 가열되는 온도와 유지 온도는 동일하다. 일부 실시형태에서, 동결건조 챔버가 가열되는 압력과 유지 압력은 동일하다. 일부 실시형태에서, 동결건조 챔버가 가열되는 온도와 유지 온도는 동일하고, 동결건조 챔버가 가열되는 압력과 유지 압력은 동일하다. 일부 경우에, 유지는 약 12시간 내지 약 24시간(예를 들어, 약 12시간, 13시간, 14시간, 15시간, 16시간, 17시간 또는 18시간)의 기간 동안 행해진다. 다양한 경우에, 유지는 약 16 내지 17시간의 기간 동안, 예를 들어, 16.7시간 동안 행해진다.
- [0025] 단계 (c). 단계 (c)에서, 챔버를 약 20℃ 지 약 35℃ 위의 온도(예를 들어, 내부 온도)까지 가열하여 2차 건조 제형을 생성하고, 약 20℃ 내지 약 35℃ 위의 온도(예를 들어, 내부 온도) 및 약 50 mTorr 내지 약 100 mTorr 범위의 압력(예를 들어, 내부 압력)에서 약 5시간 내지 약 12시간의 기간 동안 유지시켜 동결건조 제형을 생성시킨다. 일부 실시형태에서, 가열은 약 20℃, 21℃, 22℃, 23℃, 24℃, 25℃, 26℃, 27℃, 28℃, 29℃, 30℃, 31℃, 32℃, 33℃, 34℃ 또는 35℃의 온도까지 행해진다. 다양한 경우에, 가열은 약 25℃의 온도까지 행해진다. 다양한 실시형태에서, 가열은 최대 약 0.3 내지 0.5℃/분 범위의 속도로 행해져서 2차 건조 제형을 생성시킨다. 일부 경우에, 가열은 약 0.05℃/분 내지 약 0.5℃/분의 속도로 행해진다. 다양한 경우에, 가열은 약 0.05℃/분,

0.1℃/분, 0.15℃/분, 0.2℃/분, 0.25℃/분, 0.3℃/분, 0.35℃/분, 0.4℃/분, 0.45℃/분 또는 0.5℃/분의 속도로 행해진다. 일부 실시형태에서, 가열은 약 0.4℃/분의 속도로 행해진다. 일부 실시형태에서, 유지는 약 20℃, 21℃, 22℃, 23℃, 24℃, 25℃, 26℃, 27℃, 28℃, 29℃ 또는 30℃의 온도에서 행해진다. 다양한 경우에, 유지는 약 25℃의 온도에서 행해진다. 일부 실시형태에서, 동결건조 챔버가 가열되는 온도는 유지 온도와 동일하다. 일부 실시형태에서, 유지는 약 50 mTorr 내지 약 100 mTorr, 또는 약 70 mTorr 내지 약 100 mTorr, 또는 약 65 mTorr 내지 약 75 mTorr 범위의 압력에서 행해진다. 일부 경우에, 유지는 약 65 mTorr, 66 mTorr, 67 mTorr, 68 mTorr, 69 mTorr, 70 mTorr, 71 mTorr, 72 mTorr, 73 mTorr, 74 mTorr 또는 75 mTorr의 압력에서 행해진다. 다양한 실시형태에서, 유지는 약 70 mTorr의 압력에서 행해진다. 일부 경우에, 유지는 약 5시간, 6시간, 7시간, 8시간, 9시간 또는 10시간의 기간 동안 행해진다. 다양한 경우에, 유지는 약 8.1시간, 8.2시간, 8.3시간, 8.4시간, 8.5시간의 기간 동안 행해지고, 한 가지 경우에 유지는 약 8.3시간의 기간 동안 행해진다.

[0026] 본 명세서에 개시된 (어닐링 단계의 유무에 따른) 방법의 실시형태에서, 방법은 단계 (c)로부터의 동결건조 제형을 포함하는 챔버를 약 1℃ 내지 약 10℃ 또는 내지 약 2℃ 내지 약 7℃ 또는 내지 약 5℃ 범위의 온도로 냉각시키고, 동결건조 제형을 약 250 mTorr 내지 약 750 mTorr(또는 내지 약 300 mTorr 내지 약 600 mTorr 또는 내지 약 500 mTorr) 범위의 압력에서 불활성 기체로 에어레이션시키는 단계 (d)를 추가로 포함할 수 있다. 일부 경우에, 불활성 기체는 아르곤, 헬륨, 질소 및 이들의 임의의 조합으로부터 선택된다. 다양한 경우에, 불활성 기체는 질소이다. 실시형태에서, 단계 (d)는 동결건조 제형이 들어 있는 용기(예를 들어, 바이알)의 스톱퍼링(stoppering)을 용이하게 할 수 있다. 실시형태에서, 방법은 동결건조 제형을 약 2℃ 내지 약 8℃ 범위의 온도에서 저장하는 단계를 더 포함한다. 실시형태에서, 방법은 동결건조 제형을 물로 재구성하는 단계를 더 포함한다.

[0027] 또 다른 양상에서, 본 개시내용은 본 명세서에 개시된 방법에 의해서 제조된 동결건조 단백질 제형을 제공한다. 일부 실시형태에서, 단백질 제형은 어닐링 단계가 없는 본 명세서에 개시된 방법에 의해서 제조된다.

[0028] 동결건조 단백질 제형

[0029] 본 명세서에 기재된 동결건조 단백질 제형은 단백질, 당류, 계면활성제, 및 선택적으로 완충제를 포함하고, 약 3 내지 약 7(또는 약 3.5, 4, 4.5, 5, 5.5, 6, 6.5 또는 7)의 pH를 갖는다. 일부 경우에, pH는 약 4 내지 약 6이다. 일부 경우에 제형의 pH는 약 4, 또는 약 4.2이다. 다양한 경우에, 제형의 pH는 약 5이다. 일부 실시형태에서, 제형의 pH는 약 6이다. 실시형태에서, 본 명세서에 개시된 동결건조 제형은 당 알코올을 함유하지 않는다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같이, "당 알코올"은 하나의 하이드록실기가 각각의 탄소 원자에 부착된 선형 폴리올을 지칭한다. 본 명세서에서 사용되는 바와 같은 당 알코올의 예는 자일리톨, 에리트리톨, 만니톨 및 소르비톨을 포함한다. 실시형태에서, 동결건조 제형은 만니톨을 함유하지 않는다.

[0030] 단백질

[0031] 일부 실시형태에서, 동결건조 제형의 단백질은 항원-결합 단백질이다. "항원 결합 단백질"은 소정의 표적 항원(예컨대, CD3 및/또는 CDH19, MSLN, DLL3, FLT3, EGFRv111, BCMA, PSMA, CD33, CD19, CD70, CLDN18.2 또는 MUC17)에 결합하는 도메인을 포함하는 단백질이다. 항원 결합 단백질은 항원 결합 도메인이 항원에 대한 항원 결합 단백질의 결합을 촉진시키는 입체형태를 채택하게 하는 스캐폴드 또는 프레임워크 부분을 포함한다.

[0032] 일부 실시형태에서, 동결건조 제형의 항원-결합 단백질은 항체 또는 면역글로불린 또는 항원-결합 항체 단편이다. 일부 경우에, 항원-결합 단백질은 항체이다. 용어 "항체"는 무손상 항원 결합 면역글로불린을 지칭한다. "항체"는 항원 결합 단백질의 유형이다. 항체는 IgG1, IgG2, IgG3 또는 IgG4 중 어느 하나를 포함하는 IgA, IgD, IgE, IgG 또는 IgM 항체일 수 있다. 다양한 실시형태에서, 온전한 항체는 2개의 전장 중쇄 및 2개의 전장 경쇄를 포함한다. 항체는 가변 영역 및 불변 영역을 갖는다. IgG 형식에서, 가변 영역은 일반적으로 약 100개 내지 110개 이상의 아미노산이고, 3개의 상보성 결정 영역(CDR)을 포함하고, 주로 항원 인식을 담당하고, 상이한 항원에 결합하는 다른 항체들 중에서 실질적으로 상이하다. 가변 영역은 전형적으로 적어도 3개의 중쇄 또는 경쇄 CDR(문헌[Kabat et al., 1991, Sequences of Proteins of Immunological Interest, Public Health Service N.I.H., Bethesda, Md.]; 또한 문헌[Chothia and Lesk, 1987, J. Mol. Biol. 196:901-917; Chothia et al., 1989, Nature 342: 877-883] 참조)을 프레임워크 영역(문헌[Kabat et al., 1991]에 의하면, 프레임워크 영역 1 내지 4, FR1, FR2, FR3, 및 FR4로 표기됨; 또한 상기 문헌[Chothia and Lesk, 1987] 참조) 내에 포함한다. 불변 영역은 항체가 면역계의 세포와 분자를 동원(recruit)할 수 있게 한다.

[0033] 일부 실시형태에서, 제형의 항체는 이중특이적 항원-결합 분자, 즉, 두 개의 상이한 표적(예를 들어, CD3 및 제

2의 상이한 표적)에 결합하는 항원-결합 분자이다. 본 명세서에서 사용되는 용어 "이중특이적"은 두 개의 상이한 표적 항원에 결합하는 항원-결합 분자 또는 작제물을 지칭한다. 즉, 이는 제1 결합 도메인 및 제2 결합 도메인을 포함하고, 제1 결합 도메인은 하나의 항원 또는 표적(예를 들어, 표적 세포 표면 항원)에 결합하고, 제2 결합 도메인은 다른 항원 또는 표적(예를 들어, CD3)에 결합한다. 따라서, 본 개시내용에 따른 항원-결합 분자는 두 개의 상이한 항원 또는 표적에 대한 특이성을 포함한다. 용어 "표적 세포 표면 항원"은 세포에 의해 발현되고 본 명세서에 기재된 바와 같은 항원 결합 분자 또는 항원-결합 작제물에 대해 접근 가능하도록 세포 표면에 존재하는 항원 구조를 지칭한다. 표적 세포 표면 항원은 단백질, 예컨대, 단백질의 세포외 부분, 또는 탄수화물 구조, 예컨대, 단백질의 탄수화물 구조, 예컨대 당단백질일 수 있다. 표적 세포 표면 항원은 종양 항원일 수 있다. 본 개시내용은 또한 다중 특이적 항원-결합 분자 또는 작제물, 예컨대, 3개의 결합 도메인을 포함하는 삼중특이적 항원-결합 분자 또는 작제물, 또는 3개 초과(예를 들어, 4개, 5개...) 특이성을 갖는 작제물을 포함한다.

[0034] 본 명세서에서 이해되는 바와 같이 이중특이적 항체 및/또는 항원-결합 분자 또는 작제물은 종래의 이중특이적 면역글로불린(예를 들어, BsIgG), 첨부된 항원 결합 도메인을 포함하는 IgG(예를 들어, 경쇄 또는 중쇄의 아미노 또는 카복시 말단은 부가적인 항원 결합 도메인, 예를 들어 단일 도메인 항체 또는 쌍을 이룬 항체 가변 도메인(예를 들어, Fv 또는 scFv)에 연결됨), BsAb 단편(예를 들어, 이중특이적 단일쇄 항체), 이중특이적 융합 단백질(예를 들어, 효과기 모이어티에 융합된 항원 결합 도메인), 및 BsAb 접합체를 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 다양한 이중특이적 형식을 기재하고 본 명세서에 참조에 의해 인용되는 문헌[Spieß et al., Molecular Immunology 67(2) Part A: 97-106 (2015)]을 참조한다. 이중특이적 작제물의 예는 다이아바디, 단일쇄 다이아바디, 탠덤 scFv, 이중특이적 T 세포 관여자(BiTE®) 형식(링커에 의해 연결되는 2개의 단일쇄 가변 단편(scFv)으로 구성되는 융합 단백질) 및 Fab2 이중특이체뿐만 아니라, 전장 항체를 포함하는 조작된 작제물을 포함하지만, 이들로 제한되지 않는다. 예를 들어, 문헌[Chames & Baty, 2009, mAbs 1[6]:1-9; and Holliger & Hudson, 2005, Nature Biotechnology 23[9]:1126-1136; Wu et al., 2007, Nature Biotechnology 25[11]:1290-1297; Michaelson et al., 2009, mAbs 1[2]:128-141]; 국제 특허 출원 공개 2009032782 및 2006020258; 문헌[Zuo et al., 2000, Protein Engineering 13[5]:361-367]; 미국 특허 출원 공개 제 20020103345호; 문헌[Shen et al., 2006, J Biol Chem 281[16]:10706-10714; Lu et al., 2005, J Biol Chem 280[20]:19665-19672; 및 Kontermann, 2012 MAb 4(2):182]을 참조하며, 이들 모두는 본 명세서에 명확하게 인용된다.

[0035] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 동결건조 제형은 표적 세포 표면 항원에 결합하는 제1 결합 도메인, T 세포의 표면에서 인간 CD3에 결합하는 제2 결합 도메인 및 선택적으로, 아미노에서 카복실 순서로 힌지-CH2 도메인-CH3 도메인-링커-힌지-CH2 도메인-CH3 도메인을 포함하는 제3 도메인을 포함하는 이중특이적 항원-결합 분자 또는 작제물을 포함한다. 일부 실시형태에서, 제1 및 제2 결합 도메인 각각은 VH 영역 및 VL 영역을 포함한다.

[0036] 본 명세서에서 사용되는 바와 같이 용어 "결합 도메인"은 표적 분자(항원), 예를 들어, CDH19, MSLN, DLL3, FLT3, EGFRv111, BCMA, PSMA, CD33, CD19, CD70, CLDN6, CLDN18.2 또는 MUC17 및 CD3 각각의 주어진 표적 에피토프 또는 주어진 표적 부위와 (특이적으로) 결합/상호작용/인식하는 도메인을 지칭한다.

[0037] (예를 들어, CDH19, MSLN, DLL3, FLT3, EGFRv111, BCMA, PSMA, CD33, CD19, CD70, CLDN6, CLDN18.2 또는 MUC17을 인식하는) 제1 결합 도메인의 구조 및 기능, 그리고 또한 (CD3을 인식하는) 제2 결합 도메인의 구조 및/또는 기능은 항체의, 예를 들어, 전장 또는 전체 면역글로불린 분자의 구조 및/또는 기능을 기반으로 하고/하거나, 항체 또는 이의 단편의 가변 중쇄(VH) 및/또는 가변 경쇄(VL) 도메인으로부터 유도된다. 실시형태에서, 제1 결합 도메인은 3개의 경쇄 CDR(즉, VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및/또는 3개의 중쇄 CDR(즉, VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3)의 존재를 특징으로 한다. 실시형태에서, 제2 결합 도메인은 또한 표적 결합을 허용하는 항체의 최소 구조 요건을 포함한다. 실시형태에서, 제2 결합 도메인은 적어도 3개의 경쇄 CDR(즉, VL 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3) 및/또는 3개의 중쇄 CDR(즉, VH 영역의 CDR1, CDR2 및 CDR3)을 포함한다. 제1 및/또는 제2 결합 도메인은 기존(단일클론) 항체로부터의 CDR 서열을 스캐폴드에 접합하는 방법 대신 파지-디스플레이 또는 라이브러리 스크리닝 방법에 의해 생성되거나 얻을 수 있음이 고려된다.

[0038] 일부 실시형태에서, 표적 세포 표면 항원에 결합하는 제1 결합 도메인 및/또는 CD3ε에 결합하는 제2 결합 도메인은 인간 결합 도메인이다. 적어도 하나의 인간 결합 도메인을 포함하는 항체 및 항원-결합 분자 또는 작제물은 설치류(예를 들어, 쥐, 래트, 햄스터 또는 토끼)와 같은 비인간 가변 및/또는 불변 영역을 갖는 항체 또는 항체 작제물과 관련된 일부 문제를 피할 수 있다. 이러한 설치류 유래 단백질의 존재는 항체 또는 항원 결합 분

자 또는 작제물의 빠른 제거를 야기할 수 있거나 또는 환자에 의한 항체 또는 항원 결합 분자 또는 작제물에 대한 면역 반응의 생성을 야기할 수 있다. 설치류 유래 항체 또는 항원 결합 분자 또는 작제물의 사용을 회피하기 위해, 설치류가 완전 인간 항체를 생성하도록 인간 항체 기능을 설치류에 도입하여 인간 또는 완전 인간 항체/항원 결합 분자를 생성할 수 있다.

[0039] 일부 실시형태에서, 항원 결합 단백질은 단쇄 항원-결합 분자를 포함한다. scFv는 가변 중쇄, scFv 링커 및 가변 경쇄 도메인을 포함한다. 선택적으로, 가변 경쇄의 C 말단은 scFv 링커의 N 말단에 부착되고, 이의 C 말단은 가변 중쇄의 N 말단에 부착되지만(N-vh-링커-vl-C), 이 형태는 엇바뀔 수 있다(N-vl-링커-vh-C). 대안적으로, 가변 중쇄의 C 말단은 scFv 링커의 N 말단에 부착되고, 이의 C 말단은 가변 경쇄의 N 말단에 부착되지만(N-vl-링커-vh-C), 이 형태는 엇바뀔 수 있다(N-vh-링커-v-C). 따라서, scFv의 묘사 및 설명에 구체적으로 포함된 것은 어느 방향에서든 이러한 scFv이다.

[0040] 본 개시내용의 항원-결합 분자의 적어도 2개의 결합 도메인 및 가변 도메인(VH/VL)은 펩티드 링커(스페이서 펩티드)를 포함할 수 있거나, 또는 포함하지 않을 수 있다. 용어 "펩티드 링커"는 본 개시내용에 따르면 본 개시내용의 항원-결합 분자의 하나의 (가변 및/또는 결합) 도메인 및 다른 (가변 및/또는 결합) 도메인의 아미노산 서열이 서로 연결되게 하는 아미노산 서열을 포함한다. 펩티드 링커는 또한 본 개시내용의 항원-결합 분자의 다른 도메인에 제3 도메인을 융합시키기 위해 사용될 수 있다. 이러한 펩티드 링커의 특징은 임의의 중합 활성을 포함하지 않는다는 점이다. 적합한 펩티드 링커 중에는 미국 특허 제4,751,180호 및 제4,935,233호 또는 제WO 88/09344호에 기재된 것들이 있으며, 이의 개시내용은 그 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다. 펩티드 링커는 또한 본 명세서에 기재된 이중특이적 항원-결합 분자에 다른 도메인 또는 모듈 또는 영역(예를 들어, 반감기 연장 도메인)을 부착시키기 위해 사용될 수 있다.

[0041] 일부 실시형태에서, 제3 도메인은 제1 불변 영역 면역글로불린 도메인을 제외한 항체의 불변 영역을 포함하는 폴리펩티드를 지칭하는 "Fc" 또는 "Fc 영역" 또는 "Fc 도메인"을 포함한다. 따라서, "Fc 도메인"은 IgA, IgD, 및 IgG의 마지막 2개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, IgE 및 IgM의 마지막 3개의 불변 영역 면역글로불린 도메인, 및 이들 도메인에 N 말단인 가요성 힌지를 지칭한다. IgA 및 IgM의 경우, Fc는 J 쇄를 포함할 수 있다. IgG의 경우, Fc 도메인은 면역글로불린 도메인 C_γ2 및 C_γ3(C_γ2 및 C_γ3) 및 C_γ1(C_γ1)과 C_γ2(C_γ2) 사이의 하부 힌지 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 IgG 항체(이는 IgG1, IgG2, IgG3, 및 IgG4를 포함하지만 이들로 제한되지 않는 여러 하위부류를 포함함)이다. Fc 영역의 경계가 변할 수 있지만, 인간 IgG 중쇄 Fc 영역은 보통 카복실 말단에 대한 잔기 C226 또는 P230을 포함하는 것으로 정의되고, 여기서 넘버링은 Kabat에서처럼 EU 지표에 따른다. 일부 실시형태에서, 예를 들어, 하나 이상의 Fc_γR 수용체 또는 FcRn 수용체에 대한 결합을 변경하기 위해 Fc 영역에 아미노산 변형이 이루어진다.

[0042] 일부 실시형태에서, 본 명세서에 기재된 제형은 인간 CD3 및 인간 CDH19, 또는 인간 CD3 및 인간 MSLN, 또는 인간 CD3 및 인간 DLL3, 또는 인간 CD3 및 인간 FLT3, 또는 인간 CD3 및 인간 EGFRvIII, 또는 인간 CD3 및 인간 BCMA, 또는 인간 CD3 및 PSMA, 또는 인간 CD3 및 인간 CD33, 또는 인간 CD3 및 인간 CD19, 인간 CD3 및 인간 CD70, 또는 인간 CD3 및 인간 MUC17, 또는 인간 CD3 및 인간 CLDN18.2 또는 인간 CD3 및 인간 CLDN6에 결합하는 이중특이적 항원-결합 분자를 포함한다.

[0043] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제1 결합 도메인은 (a) 서열번호 24 내지 29, (b) 서열번호 34 내지 39, (c) 서열번호 78 내지 83, (d) 서열번호 10 내지 15, (e) 서열번호 46 내지 51, (f) 서열번호 88 내지 93, (g) 서열번호 67 내지 72, (h) 서열번호 56 내지 61, (i) 서열번호 112 내지 117, (j) 서열번호 100 내지 105, (k) 서열번호 148 내지 153, 서열번호 157~162, 또는 서열번호 166 내지 171, 또는 서열번호 175 내지 180, (l) 서열번호 132 내지 137, 또는 (m) 서열번호 123 내지 128에 제시된 6개 CDR의 세트를 포함한다.

[0044] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제1 결합 도메인은 서열번호 30, 40, 84, 16, 17, 52, 94, 73, 62, 118, 154, 163, 172, 181, 106, 138, 143, 또는 129에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제1 결합 도메인은 서열번호 30, 40, 84, 16, 17, 52, 94, 73, 62, 118, 154, 163, 172, 181, 106, 138, 143 또는 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0045] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제1 결합 도메인은 서열번호 31, 41, 85, 18, 19, 53, 95, 74, 63, 119, 155, 164, 173, 182, 107, 139, 144, 또는 130에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL 영

역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제1 결합 도메인은 서열번호 31, 41, 85, 18, 19, 53, 95, 74, 63, 119, 155, 164, 173, 182, 107, 139, 144 또는 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0046] 일부 실시형태에서, 제1 결합 도메인은 (a) 서열번호 30에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 31에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (b) 서열번호 40에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 41에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (c) 서열번호 84에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 85에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (d) 서열번호 16 또는 17에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 18 또는 19에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (e) 서열번호 52에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 53에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (f) 서열번호 94에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 95에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (g) 서열번호 73에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 74에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (h) 서열번호 62에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 63에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (i) 서열번호 118에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 119에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (j) 서열번호 154, 163, 172 또는 181에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 155, 164, 173 또는 182에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (k) 서열번호 106에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 107에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; (l) 서열번호 138 또는 143에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 139 또는 144에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역; 또는 (m) 서열번호 129에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 130에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0047] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제2 결합 도메인은 서열번호 1 내지 6에 제시된 6개 CDR의 세트를 포함한다.

[0048] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제2 결합 도메인은 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제2 결합 도메인은 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH를 포함한다.

[0049] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제2 결합 도메인은 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열과 적어도 90% 동일한(예를 들어, 91%, 92%, 93%, 94%, 95%, 96%, 97%, 98%, 99%, 또는 100% 동일한) 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자의 제2 결합 도메인은 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL을 포함한다.

[0050] 일부 실시형태에서, 제2 결합 도메인은 (a) 서열번호 7에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VH 영역 및 서열번호 8에 제시된 아미노산 서열을 포함하는 VL 영역을 포함한다.

[0051] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항원-결합 분자는 서열번호 85의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD19 가변 경쇄 도메인 및 서열번호 84의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD19 가변 중쇄 도메인을 포함하는 CD19에 결합하는 제1 결합 도메인, 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 경쇄 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함한다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 86의 아미노산 서열을 포함하는 제1 결합 도메인, 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 87에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0052] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항원-결합 분자는 서열번호 41의 아미노산 서열을 포함하는 항-MSLN 가변 경쇄 도메인 및 서열번호 40의 아미노산 서열을 포함하는 항-MSLN 가변 중쇄 도메인을 포함하는 MSLN에 결합하는 제1 결합 도메인, 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 경쇄 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함한다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 42의 아미노산 서열을 포함하는 제1 결합 도메인 및 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 43, 44 또는 45에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0053] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항원-결합 분자는 서열번호 74의 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 가변 경쇄 도메인 및 서열번호 73의 아미노산 서열을 포함하는 항-DLL3 가변 중쇄 도메인을 포함하는 DLL3에 결합하는 제1

는 항-MUC17 가변 경쇄 도메인 및 서열번호 154, 163, 172, 또는 181의 아미노산 서열을 포함하는 항-MUC17 가변 중쇄 도메인을 포함하는 MUC17에 결합하는 제1 결합 도메인, 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 경쇄 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 156, 165, 174 또는 183에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0061] 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 139 또는 144의 아미노산 서열을 포함하는 항-cldn18.2 가변 경쇄 도메인 및 서열번호 138 또는 143의 아미노산 서열을 포함하는 항-cldn18.2 가변 중쇄 도메인을 포함하는 cldn18.2에 결합하는 제1 결합 도메인, 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 경쇄 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함한다. 예를 들어, 일 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 140 또는 145의 아미노산 서열을 포함하는 제1 결합 도메인, 서열번호 9의 아미노산 서열을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 141, 142, 146 또는 147에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0062] 일부 실시형태에서, 이중특이성 항원-결합 분자는 서열번호 130의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD70 가변 경쇄 도메인 및 서열번호 129의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD70 가변 중쇄 도메인을 포함하는 CD70에 결합하는 제1 결합 도메인, 서열번호 7의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 중쇄 도메인 및 서열번호 8의 아미노산 서열을 포함하는 항-CD3 가변 경쇄 도메인을 포함하는 제2 결합 도메인을 포함한다. 일부 실시형태에서, 이중특이적 항원-결합 분자는 서열번호 131에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0063] 일부 실시형태에서, 제형의 단백질은 항체이다. 다양한 실시형태에서, 제형의 단백질은 이중특이적 항원-결합 분자이다. 일부 경우에, 제형의 단백질은 반감기 연장 이중특이적 항원-결합 분자이다. 반감기 연장 이중특이적 항원-결합 분자는 본 명세서에 이미 기재되어 있다. 일부 실시형태에서, 본 개시내용의 단백질 제형은 서열번호 1 내지 190에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 다양한 실시형태에서, 본 개시내용의 단백질 제형은 서열번호 20, 서열번호 21, 서열번호 22, 서열번호 23, 서열번호 33, 서열번호 43, 서열번호 44, 서열번호 45, 서열번호 55, 서열번호 65, 서열번호 66, 서열번호 55, 서열번호 76, 서열번호 77, 서열번호 87, 서열번호 97, 서열번호 98, 서열번호 99, 서열번호 109, 서열번호 110, 서열번호 111, 서열번호 121, 서열번호 122, 서열번호 131, 서열번호 141, 서열번호 142, 서열번호 146, 서열번호 147, 서열번호 156, 서열번호 165, 서열번호 174, 서열번호 183, 서열번호 184, 서열번호 185, 서열번호 186, 서열번호 187, 또는 서열번호 188에 제시된 아미노산 서열을 포함한다. 일부 경우에, 본 개시내용의 단백질 제형은 서열번호 22(BiTE A), 서열번호 77(BiTE B), 서열번호 87(BiTE C) 또는 서열번호 97(BiTE D)에 제시된 아미노산 서열을 포함한다.

[0064] 일부 실시형태에서, 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적(예를 들어, HLE 이중특이적 항체 작제물)은 약 0.1 mg/ml 내지 약 100 mg/ml(또는 약 0.1 mg/ml, 0.5 mg/ml, 1 mg/ml, 5 mg/ml, 10 mg/ml, 15 mg/ml, 20 mg/ml, 25 mg/ml, 30 mg/ml, 35 mg/ml, 40 mg/ml, 45 mg/ml, 50 mg/ml, 55 mg/ml, 60 mg/ml, 65 mg/ml, 70 mg/ml, 75 mg/ml, 80 mg/ml, 85 mg/ml, 90 mg/ml, 95 mg/ml 또는 100 mg/ml) 범위의 양으로(동결건조되기 전에) 액체 제형에 존재한다. 다양한 실시형태에서, 단백질은 약 0.1 mg/ml 내지 약 70 mg/ml 범위의 양으로 액체 제형에 존재한다. 일부 경우에, 단백질은 약 0.5 mg/ml 내지 약 30 mg/ml(또는 약 0.5 mg/ml, 0.6 mg/ml, 0.7 mg/ml, 0.8 mg/ml, 0.9 mg/ml, 1 mg/ml, 2 mg/ml, 3 mg/ml, 4 mg/ml, 5 mg/ml, 6 mg/ml, 7 mg/ml, 8 mg/ml, 9 mg/ml, 10 mg/ml, 11 mg/ml, 12 mg/ml, 13 mg/ml, 14 mg/ml, 15 mg/ml, 16 mg/ml, 17 mg/ml, 18 mg/ml, 19 mg/ml, 20 mg/ml, 21 mg/ml, 22 mg/ml, 23 mg/ml, 24 mg/ml, 25 mg/ml, 26 mg/ml, 27 mg/ml, 28 mg/ml, 29 mg/ml 또는 30 mg/ml) 범위의 양으로 액체 제형에 존재한다. 다양한 경우에, 단백질은 약 1 mg/ml 내지 약 20 mg/ml(또는 약 1 mg/ml, 1.5 mg/ml, 2 mg/ml, 2.5 mg/ml, 3 mg/ml, 3.5 mg/ml, 4 mg/ml, 4.5 mg/ml, 5 mg/ml, 5.5 mg/ml, 6 mg/ml, 6.5 mg/ml, 7 mg/ml, 7.5 mg/ml, 8 mg/ml, 8.5 mg/ml, 9 mg/ml, 9.5 mg/ml, 10 mg/ml, 10.5 mg/ml, 11 mg/ml, 11.5 mg/ml, 12 mg/ml, 12.5 mg/ml, 13 mg/ml, 13.5 mg/ml, 14 mg/ml, 14.5 mg/ml, 15 mg/ml, 15.5 mg/ml, 16 mg/ml, 16.5 mg/ml, 17 mg/ml, 17.5 mg/ml, 18 mg/ml, 18.5 mg/ml, 19 mg/ml, 19.5 mg/ml 또는 20 mg/ml) 범위의 양으로 액체 제형에 존재한다. 일부 실시형태에서, 단백질은 약 1 mg/ml의 양으로 액체 제형에 존재한다.

[0065] 당류

[0066] 본 개시내용의 단백질 제형은 당류를 포함한다. 일부 실시형태에서, 당류는 단당류 또는 이당류이다. 적합한 당류는 예를 들어, 글루코스, 갈락토스, 프룩토스, 자일로스, 수크로스, 락토스, 말토스, 트레할로스 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 당류는 수크로스를 포함한다.

- [0067] 일부 실시형태에서, (동결건조 전) 액체 제형은 당류를 약 1% 내지 약 15% w/v, 또는 약 4% 내지 약 13% w/v, 또는 약 6% 내지 약 12% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태, 액체 제형은 당류를 적어도 1%, 적어도 2%, 적어도 3%, 적어도 4%, 적어도 5%, 적어도 6%, 적어도 7%, 적어도 8%, 적어도 9%, 적어도 10%, 적어도 11%, 적어도 12%, 적어도 13% 또는 적어도 14% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태, 액체 제형은 당류를 약 1%, 약 2%, 약 3%, 약 4%, 약 5%, 약 6%, 약 7%, 약 8%, 약 9%, 약 10%, 약 11%, 약 12%, 약 13%, 약 14%, 또는 약 15% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태, 액체 제형은 당류를 약 7%, 약 7.5%, 약 8%, 약 8.5%, 약 9%, 약 9.5%, 약 10%, 약 10.5%, 약 11%, 약 11.5%, 또는 약 12% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태, 액체 제형은 당류를 약 7% 내지 약 12% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태, 액체 제형은 당류를 약 9% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태, 당류는 수크로스이고, 액체 제형에 약 6% 내지 약 12% w/v 범위의 농도로 존재한다. 일부 경우에, 당류는 수크로스이고, 액체 제형에 약 9% w/v의 농도로 존재한다.
- [0068] 계면활성제
- [0069] 본 개시내용의 단백질 제형은 계면활성제를 포함한다. 적합한 계면활성제는 폴리소르베이트, 폴록사머, 폴리옥시에틸렌 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 고려되는 계면활성제는 폴리소르베이트 20, 폴리소르베이트 40, 폴리소르베이트 60, 폴리소르베이트 80, 폴록사머 188, 폴록사머 407, 트리톤 X-100, 폴리옥시에틸렌, PEG 3350, PEG 4000 및 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트를 포함한다. 일부 경우에, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이다.
- [0070] 본 명세서에 기재된 단백질 제형은 1종의 계면활성제 또는 계면활성제의 혼합물을 포함할 수 있다. 일부 실시형태에서, (동결건조 전) 액체 제형은 계면활성제를 약 0.001% 내지 약 5% w/v(또는 약 0.001% 내지 약 0.5%, 또는 약 0.004 내지 약 0.5% w/v 또는 약 0.001 내지 약 0.01% w/v 또는 약 0.004 내지 약 0.01% w/v)의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 계면활성제를 적어도 0.001, 적어도 0.002, 적어도 0.003, 적어도 0.004, 적어도 0.005, 적어도 0.007, 적어도 0.01, 적어도 0.05, 적어도 0.1, 적어도 0.2, 적어도 0.3, 적어도 0.4, 적어도 0.5, 적어도 0.6, 적어도 0.7, 적어도 0.8, 적어도 0.9, 적어도 1.0, 적어도 1.5, 적어도 2.0, 적어도 2.5, 적어도 3.0, 적어도 3.5, 적어도 4.0, 또는 적어도 4.5% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 계면활성제를 약 0.001% 내지 약 0.5% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 계면활성제를 약 0.001 내지 약 0.01% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 계면활성제를 약 0.001 내지 약 0.01% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 계면활성제를 약 0.001%, 약 0.002%, 약 0.003%, 약 0.004%, 약 0.005%, 약 0.006%, 약 0.007%, 약 0.008%, 약 0.009%, 약 0.01%, 약 0.05%, 약 0.1%, 약 0.2%, 약 0.3%, 약 0.4%, 내지 약 0.5% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 액체 제형은 계면활성제를 약 0.001% 내지 약 0.01% w/v의 농도로 포함한다. 일부 실시형태에서, 계면활성제는 폴리소르베이트 80이고, 폴리소르베이트 80은 약 0.01% w/v의 농도로 존재한다.
- [0071] 완충제
- [0072] 본 개시내용의 단백질 제형은 선택적으로 완충제를 포함한다. 적합한 완충제는 아세트산염 완충제, 글루탐산염 완충제, 시트르산염 완충제, 락트산염 완충제, 석신산염 완충제, 타르타르산염 완충제, 푸마르산염 완충제, 말레산염 완충제, 히스티딘 완충제, 인산염 완충제, 2-(N-모르폴리노)에탄설폰산염 완충제 또는 이들의 임의의 조합을 포함한다. 일부 경우에, 완충제는 글루탐산을 포함한다.
- [0073] 완충제는 종종 제형에서 pH를 조절하기 위해 사용된다. 일부 실시형태에서, 완충제는 액체 제형의 pH를 약 3 내지 약 7, 또는 약 4 내지 약 6, 약 4 내지 5, 또는 약 4.2로 유지하는 농도로 첨가된다. 제형에 대한 pH의 효과는 가속화된 안정성 연구 및 열량 측정 선별 연구와 같은 몇몇 접근법 중 임의의 한 가지 이상을 사용하여 특정 규명될 수 있다(문헌[Remmele R.L. Jr., et al., Biochemistry, 38(16): 5241-7 (1999)]).
- [0074] 단백질 제형에 존재하는 완충제 시스템은 생리적으로 적합하고 목적하는 pH를 유지하도록 선택된다. 완충제는 약 0.1 mM 내지 약 1000 mM(1 M), 또는 약 5 mM 내지 약 200 mM, 또는 약 5 mM 내지 약 100 mM, 또는 약 10 mM 내지 약 50 mM의 농도로 (동결건조 전) 액체 제형에 존재할 수 있다. 적합한 완충제 농도는 약 200 mM 이하의 농도를 포함한다. 일부 실시형태에서, (동결건조 전) 액체 단백질 제형에서 완충제는 약 190 mM, 약 180 mM, 약 170 mM, 약 160 mM, 약 150 mM, 약 140 mM, 약 130 mM, 약 120 mM, 약 110 mM, 약 100 mM, 약 80 mM, 약 70 mM, 약 60 mM, 약 50 mM, 약 40 mM, 약 30 mM, 약 20 mM, 약 10 mM 또는 약 5 mM의 농도로 존재한다. 일부 실시형태에서, 완충제의 농도는 적어도 0.1, 0.5, 0.7, 0.8, 0.9, 1.0, 1.2, 1.5, 1.7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80, 90, 100, 200, 500, 700 또는 900 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충제의 농도는 1, 1.2, 1.5, 1.7, 2, 3, 4, 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14,

15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 40, 50, 60, 70, 80 또는 90 mM 내지 100 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충제의 농도는 5, 6, 7, 8, 9, 10, 11, 12, 13, 14, 15, 16, 17, 18, 19, 20, 30, 또는 40 mM 내지 50 mM이다. 일부 실시형태에서, 완충제의 농도는 약 10 mM이다.

[0075] 일부 실시형태에서, (동결건조 전) 액체 단백질 제형은 약 4.2의 pH를 갖고, 약 10 mM의 L-글루탐산, 약 9.0%(w/v)의 수크로스 및 약 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80을 포함한다.

[0076] 동결건조 단백질 제형의 안정성

[0077] 본 명세서에 개시된 방법은 이롭게는 동결건조 단백질 제형이 액체로의 재구성 시 단백질의 감소된 물리적 분해, 예컨대, 응집뿐만 아니라 감소된 화학적 분해, 예컨대, 감소된 클리핑 및 탈아미드화를 나타내게 한다. 동결건조 단백질 제형의 재구성을 위해 사용되는 액체는 당업계에 공지된 임의의 적합한 액체일 수 있다. 실시 형태에서, 동결건조 단백질 제형은 물로 재구성될 수 있다. 추가로, 본 명세서에 개시된 동결건조 방법은 저농도 단백질 제형 및 고농도 단백질 제형 둘 다, 예컨대, 항체 및 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, 반감기 연장 이중특이적 항체 작제물)를 함유하는 제형을 안정화시킬 수 있다.

[0078] 단백질 제형, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, HLE 이중특이적 항원-결합 분자)를 함유하는 제형의 안정성은 몇몇 방식으로 정량될 수 있다. 일부 실시형태에서, 단백질 제형의 안정성은 크기 배제 고성능 액체 크로마토그래피(size exclusion high performance liquid chromatography: SE-HPLC), 크기 배제 초고성능 액체 크로마토그래피(size exclusion ultra-high performance liquid chromatography: SE-UHPLC), 양이온 교환 고성능 액체 크로마토그래피(cation exchange high performance liquid chromatography: CE-HPLC), 동적 광산란(dynamic light scattering: DLS), 분석적 초원심분리(analytical ultracentrifugation: AUC), 장흐름 분획법(field flow fractionation: FFF), 등전점 전기영동 및 이온 교환 크로마토그래피(isoelectric focusing and ion exchange chromatography: IEX)로 특성규명된다. 일부 실시형태에서, 단백질 제형, 예컨대, 항체 제형의 안정성은 도데실황산나트륨 모세관 전기영동(sodium-dodecyl sulfate capillary electrophoresis: CE-SDS) 및/또는 도데실황산나트륨 폴리아크릴아미드 겔 전기영동(sodium-dodecyl sulfate polyacrylamide gel electrophoresis: SDS-PAGE)에 의해 측정된 부분 해리를 특징으로 한다. 일부 실시형태에서, 제형의 안정성은 환원 모세관 전기영동-도데실 황산나트륨(rCE-SDS)에 의해 평가된다. rCE-SDS 방법은 중쇄(HC), 경쇄(LC), 비글리코실화 HC(NGHC), 및 기타 부 피크 종과 그룹을 환원 조건에서 분리한다.

[0079] 일부 실시형태에서, 제형의 안정성은 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, HLE 이중특이적 항원-결합 분자)의 고분자량(HMW) 종의 양 또는 다양한 시점에서 저장 조건 하에서 단백질의 HMW 종의 양의 증가 속도로 특성규명된다. 일부 실시형태에서, 단백질의 HMW 종의 양은 재구성 후 대략 4°C 또는 40°C에서 저장 동안 1주, 2주, 1개월, 3개월, 6개월 또는 12개월 후에 결정된다. 일부 실시형태에서, 단백질의 HMW 종의 증가 속도는 재구성 후 대략 4°C 또는 40°C에서 저장 동안 1주, 2주, 1개월, 3개월, 6개월 또는 12개월 후에 결정된다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, HLE 이중특이적 항원-결합 분자)의 HMW 종은 SE-UHPLC에 의해서 측정된다.

[0080] 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, HLE 이중특이적 항원-결합 분자)의 안정성 및 단백질의 안정성을 유지하는 제형의 능력은 장기간(예를 들어, 몇 주 또는 몇 달)에 걸쳐 평가될 수 있다. 제형의 맥락에서, 안정적인 제형은 내부의 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(예를 들어, HLE 이중특이적 항원-결합 분자)이 저장 시 및 공정, 예를 들어, 동결/해동, 기계적 혼합 및 동결건조 중에 그의 물리적 및/또는 화학적 온전성 및/또는 생물학적 활성을 본질적으로 유지하는 제형이다. 단백질 안정성은 예를 들어 고분자량(HMW) 응집물의 수준 및/또는 형성 속도, 전하 프로파일의 이동 및 입자 크기의 변화를 측정함으로써 평가할 수 있다.

[0081] 일부 실시형태에서, 단백질의 임의의 특정 종, 예컨대, 온전한 BiTE® 분자 또는 주요 종, 또는 고분자량(HMW) 종(즉, 응집물), 또는 저분자량(LMW) 종(즉, 단편)의 상대적인 값은 총 생성물의 각 값과 관련하여 표시된다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자의 2.5% 이하(예를 들어, 2.5%, 또는 2%, 또는 1.9%, 또는 1.8%, 또는 1.7%, 또는 1.6%, 또는 1.5%, 또는 1.4%, 또는 1.3%, 또는 1.2%, 또는 1.1%, 또는 1%, 또는 0.5%)가 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 4°C에서 1개월 이상 동안(예를 들어, 1개월, 3개월 또는 6개월 동안) 저장 시 1% 미만(예를 들어, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 4°C에서 1개월 이상 동안(예를 들어, 1개월, 3개월, 또는 6개월 동안) 저장 시, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 대략 0.1% 내지 0.4%(예를 들어, 0.1%, 0.2%, 0.3% 또는 0.4%) 증가한다. 일부 실시형태에

서, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 40℃에서 1주 이상(예를 들어, 1주, 2주, 1개월 또는 3개월) 저장 시 1% 미만(예를 들어, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 40℃에서 1주 이상 동안(예를 들어, 1주, 2주, 1개월 또는 3개월 동안) 저장 시 0.5% 미만(예를 들어, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 40℃에서 1개월 이상 동안(예를 들어, 1개월 동안, 3개월 동안, 6개월 동안, 9개월 동안 또는 12개월 동안) 저장 시 0.5% 미만(예를 들어, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 1개월 동안 40℃에서 저장 시 0.5% 미만 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 1개월 동안 40℃에서 저장 시 0.3% 미만 증가한다. 일부 실시형태에서, 40℃에서 1주 이상 동안(예를 들어, 1주, 2주, 1개월 또는 3개월 동안) 저장 시, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 대략 0.1% 내지 0.7%(예를 들어, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6% 또는 0.7%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 40℃에서 1주 이상 동안(예를 들어, 1주, 2주, 1개월 또는 3개월 동안) 저장 시, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 대략 0.1% 내지 0.5%(예를 들어, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 40℃에서 1개월 이상 동안(예를 들어, 1개월 동안, 3개월 동안, 6개월 동안, 9개월 동안 또는 12개월 동안) 저장 시, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 대략 0.1% 내지 0.5%(예를 들어, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4% 및 0.5%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 이중특이적 항원-결합 분자의 HMW 종은 SE-UHPLC에 의해 측정된다.

[0082] 일부 실시형태에서, 제형의 안정성은 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(HLE 이중특이적 항원-결합 분자)의 저분자량(LMW) 종의 양 또는 다양한 시점에서 저장 조건 하의 단백질의 LMW 종의 양의 증가 속도로 특성규명된다. 일부 실시형태에서, LMW 종의 양은 대략 4℃ 또는 40℃에서 저장 시 1주, 2주, 1개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에 결정된다. 일부 실시형태에서, LMW 종의 증가 속도는 대략 4℃ 또는 40℃에서 저장 시 1주, 2주, 1개월, 3개월, 6개월 또는 12개월에 결정된다. 일부 실시형태에서, 제형 중 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(HLE 이중특이적 항원-결합 분자)의 LMW 종은 환원 모세관 전기영동-도데실황산나트륨(rCE-SDS)에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 제형 중 이중특이적 항원-결합 분자의 LMW 종은 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 측정된다.

[0083] 일부 실시형태에서, 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(HLE 이중특이적 항원-결합 분자)의 2% 미만(예를 들어, 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1%, 또는 0.5%)은 재구성된 동결건조 제형에서 저분자량(LMW) 종으로 존재한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 LMW 종의 양은 4℃에서 1개월 이상 동안(예를 들어, 1개월, 3개월 또는 6개월 동안) 저장 시 2% 미만(예를 들어, 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1% 또는 0.5%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 4℃에서 1개월 이상(예를 들어, 1개월, 3개월, 또는 6개월) 저장 시, 재구성된 동결건조 제형에서 LMW 종의 양은 대략 0.1% 내지 0.7%(예를 들어, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6% 또는 0.7%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 LMW 종의 양은 40℃에서 1주 이상 동안(예를 들어, 1주, 2주, 1개월 또는 3개월 동안) 저장 시 1% 미만(예를 들어, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5%, 0.4%, 0.3%, 0.2%, 0.1%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 40℃에서 1주 이상(예를 들어, 1주, 2주, 1개월 또는 3개월) 저장 시, 재구성된 동결건조 제형에서 LMW 종의 양은 대략 0.1% 내지 0.7%(예를 들어, 0.1%, 0.2%, 0.3%, 0.4%, 0.5%, 0.6% 또는 0.7%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형 중 이중특이적 항원-결합 분자의 LMW 종은 크기 배제 크로마토그래피(SEC)에 의해 측정된다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 이중특이적 항원-결합 분자의 LMW 종은 환원 모세관 전기영동-도데실황산나트륨(rCE-SDS)에 의해 측정된다.

[0084] 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(HLE 이중특이적 항원-결합 분자)(즉, 주요 피크 중)의 백분율은 제형에서 총 단백질 함량의 95% 초과이다.

[0085] 일부 실시형태에서, 제형은 약 4℃에서 1개월 동안 저장 시 안정적이고, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 적어도 1개월 동안 저장 시 대략 0.1% 내지 0.7%(예를 들어, 0.1%, 또는 0.2%, 또는 0.3%, 또는 0.4%, 또는 0.5%, 또는 0.6%, 또는 0.7%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 제형은 약 4℃에서 3개월 동안 저장 시 안정적이고, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 적어도 3개월 동안 저장 시 대략 0.0% 내지 0.2%(예를 들어, 0%, 또는 0.1%, 또는 0.2%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 제형은 약 4℃에서 6개월 동안 저장 시 안정적이고, 재구성된 동결건조 제형에서 HMW 종의 양은 적어도 6개월 동안 저장 시 대략 0.0% 내지 0.4%(예를 들어, 0% 또는 0.1% 또는 0.2% 또는 0.3% 또는 0.4%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 이중특이적 항원-결합 분자의 HMW 종은 SE-UHPLC에 의해 측정된다.

[0086] 일부 실시형태에서, 제형은 약 4℃에서 1개월, 3개월 및 6개월 동안 저장 시 안정적이고, 단백질, 예컨대, 항체

또는 이중특이적 항원-결합 분자(HLE 이중특이적 항원-결합 분자)의 백분율은 총 단백질 함량의 95%를 초과한다. 일부 실시형태에서, 제형은 약 4℃에서 1개월, 3개월, 6개월, 12개월 및 48개월 동안 저장 시 안정적이고, 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(HLE 이중특이적 항원-결합 분자)의 백분율은 재구성 후 총 단백질 함량의 96%를 초과한다.

[0087] 본 명세서에 기재된 제형의 안정성은 또한 전하 분포, 예를 들어, 단백질, 예컨대, 항체 또는 이중특이적 항원-결합 분자(HLE 이중특이적 항원-결합 분자)의 전하 변이체 피크의 양의 변화를 특징으로 할 수 있다. 예를 들어, 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 산성 피크(예를 들어, 탈아미이드화, 상대적으로 더 낮은 등전점(pI)을 갖는 전하 변이체)의 양은 4℃에서 적어도 1개월 동안(예를 들어, 1개월, 3개월, 6개월 또는 12개월 동안) 저장 시 2% 미만(예를 들어, 2%, 1.9%, 1.8%, 1.7%, 1.6%, 1.5%, 1.4%, 1.3%, 1.2%, 1.1%, 1.0%, 0.9%, 0.8%, 0.7%, 0.6%, 0.5% 이하) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 염기성 피크(예를 들어, 상대적으로 더 높은 pI를 갖는 전하 변이체)의 양은 4℃에서 적어도 1개월 동안(예를 들어, 1개월, 3개월, 6개월 또는 12개월 동안) 저장 시 6% 미만(예를 들어, 6%, 5%, 4%, 3%, 2% 또는 1%) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 주요 피크의 양은 4℃에서 적어도 1개월 동안 저장 시 4% 미만(예를 들어, 4%, 3.5%, 3%, 2.5%, 2%, 1% 이하) 감소한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형 중 주요 피크의 양은 4℃에서 적어도 3개월 동안 저장 시 6% 미만(예를 들어, 6%, 5%, 4%, 3.5%, 3%, 2.5%, 2% 이하) 감소한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 주요 피크의 양은 4℃에서 적어도 6개월 동안 저장 시 9% 미만(예를 들어, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3.5%, 3%, 2.5%, 2% 이하) 감소한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 주요 피크의 양은 4℃에서 적어도 12개월 동안 저장 시 9% 미만(예를 들어, 9%, 8%, 7%, 6%, 5%, 4%, 3.5%, 3%, 2.5%, 2% 이하) 감소한다.

[0088] 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 산성 피크의 양은 40℃에서 적어도 1주 동안(예를 들어, 1주, 2주, 1개월 또는 3개월 동안) 저장 시 30% 미만(예를 들어, 30%, 25%, 20%, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 4%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 염기성 피크(예를 들어, 상대적으로 더 높은 pI를 갖는 전하 변이체)의 양은 40℃에서 적어도 1주 동안(예를 들어, 1주, 2주, 1개월 또는 3개월 동안) 저장 시 15% 미만(예를 들어, 15%, 10%, 9%, 8%, 7%, 6%, 4%, 4%, 3%, 2%, 1% 이하) 증가한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 제형에서 주요 피크의 양은 4℃에서 적어도 1개월 동안 저장 시 4% 미만(예를 들어, 4%, 3.5%, 3%, 2.5%, 2%, 1% 이하) 감소한다. 일부 실시형태에서, 재구성된 동결건조 제형에서 주요 피크의 양은 4℃에서 적어도 3개월 동안 저장 시 6% 미만(예를 들어, 6%, 5%, 4%, 3.5%, 3%, 2.5%, 2% 이하) 감소한다.

[0089] 본 개시내용의 방법에 의해서 동결건조된 단백질 제형은 대등한 액체 단백질 제형보다 우수한 안정성을 나타낸다. 예를 들어, 어닐링 단계를 사용하여 본 개시내용에 따라서 동결건조되고, 그 다음 재구성된, 1 mg/ml의 본 개시내용의 이중특이적 항원-결합 분자, 10 mM의 L-글루탐산, 9%(w/v)의 수크로스 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80를 함유하는 단백질 제형(pH 4.2)의 안정성에 대해서는, 도데실황산나트륨(rCE-SDS)을 사용한 환원 모세관 전기영동으로 처리하여 25℃ 및 40℃에서 1개월 저장 후 발생된 클리핑 정도를 결정하였다.

[0090] 본 개시내용의 동결건조 방법은 또한 저농도 및 고농도 둘 다에서 단백질 제형을 이롭게 안정화시킨다. 예를 들어, 어닐링 단계를 사용하여 동결건조된 다음 재구성된, 1 mg/ml, 5 mg/ml, 13 mg/ml 및 23 mg/ml의 본 개시내용의 이중특이적 항원-결합 분자, 10 mM의 L-글루탐산, 9%(w/v)의 수크로스 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80를 함유하는 본 개시내용의 단백질 제형(pH 4.2)을 40℃에서 1개월 저장한 후 SEC-UHPLC로 처리하여 고분자량 종의 백분율(HMW%)에 의해서 제형의 응집도를 결정하였다.

[0091] 어닐링 단계가 없는 본 개시내용의 동결건조 방법은 놀랍게도 어닐링 단계를 포함한 동결건조 방법보다 우수한 단백질 제형의 안정성을 초래한다는 것을 발견하였다. 예를 들어, 어닐링 단계를 사용하여 동결건조된 것과 사용하지 않고 동결건조된 것 두 가지의, 15 mg/ml, 20 mg/ml 또는 23 mg/ml의 본 개시내용의 이중특이적 항원-결합 분자, 10 mM의 L-글루탐산, 9%(w/v)의 수크로스 및 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80를 함유하는 단백질 제형(pH 4.2)을 재구성 후 SEC-UHPLC로 처리하여 각각의 샘플의 응집량을 결정하였다.

[0092] 다음 실시예는 예시를 위하여 제공된 것으로, 본 발명의 범주를 제한하고자 하는 것이 아니다.

[0093] 실시예

[0094] 일반 절차

[0095] 도데실황산나트륨을 사용한 환원 모세관 전기영동(rCE-SDS)은 환원 및 변성 조건 하에서 유체역학적 크기의 차이에 따라 단백질을 분리시킨다. 단백질 종은 음이온성 세제인 SDS에 결합되고 SDS 겔 완충제로 채워진 베어 용

합 실리카 모세관에 동전기적으로 주입된다. 모세관에 전압을 가하면 SDS로 코팅된 단백질이 친수성 고분자 기반 용액에서 이동 차이에 따라 분리된다. 단백질은 UV 검출 창을 통과할 때 광다이오드 어레이(PDA) 검출기에 의해 검출된다. 순도는 도달 성분의 수정된 피크 면적 백분율을 결정하여 평가된다. rCE-SDS 방법은 중쇄(HC), 경쇄(LC), 비글리코실화 HC(NGHC), 및 기타 부 피크 종과 그룹을 환원 조건에서 분리한다. 샘플을 SDS-MW 환원 겔에서 10분 동안 70 °C +/- 10, 즉, 60 내지 80°C에서 10분 동안 샘플을 인큐베이션시킨 후에 다시 실온으로 냉각시킴으로써 도데실 황산나트륨을 이용하는 환원 모세관 전기영동(rCE-SDS)을 수행하였다. 인큐베이션 후, 샘플을 원심분리시키고, 그 다음 동전기 주입(electrokinetic injection)을 사용하여 내경이 50 μ m인 67 cm 베어(bare) 융합 실리카 모세관 상에 동전기적으로 주입하였다. 모세관의 효과적인 길이는 30.2 cm였다. CE-SDS 겔(Beckman Coulter, Brea, Calif.) 및 30 kV 실효 전압을 이용해서 분리를 수행하였다. UV 흡광도에 의해서 220 nm에서 검출을 수행하였다.

[0096] 동결건조 케이크의 육안 검사. 주기의 완료 후, 건조된 제품 케이크를 거시적 붕괴의 임의의 표시를 위한 그리고 전반적 품질에 대한 육안 검사에 의해 평가하였다. BITE B의 제품 케이크는 허용 가능한 것으로 결정되었고, 여러 각도로 촬영한 사진을 도 1에 나타낸다. 온전한 시각적 케이크 구조는 주기 파라미터가 샘플 바이알에 걸쳐 적절한 건조 및 균질성을 허용한다는 예비 표시로서의 역할을 한다.

[0097] 크기 배제-초고성능 액체 크로마토그래피(SE-UHPLC). SEC-UHPLC는 단백질을 이들의 유체역학적 용적에서의 차이를 기반으로 하여 분리시킨다. 더 큰 유체역학적 용적을 가진 분자는 더 작은 용적을 가진 분자보다 더 빨리 분리된다. 샘플을 SE-UHPLC 칼럼(BEH200, 4.6 X 150 mm(Waters Corporation, 186005226))에 로딩하고 등용매로 분리하고 용리액을 UV 흡광도로 모니터링한다. 순도는 전체 통합 영역과 비교하여 분리된 각 성분의 백분율을 계산하여 결정된다. SE-UHPLC 세팅은 다음과 같다: 유량: 0.4 mL/분, 실행 시간: 9분, UV 검출: 220 nm(280 nm는 항체를 포함한 단백질에 대해 통상적으로 선택하는 파장인 반면, 가장 이중특이적인 분자는 220 nm에서 검출됨). 칼럼 온도: 주위 온도, 표적 단백질 부하: 10 μ g, 단백질 호환 플로우 셀: 5 mm. 이 주기를 이용해서 허용 가능한 수분 함량이 달성될 수 있는지를 결정한 후에, BITE B의 건조된 제품 바이알을 총 4주 길이 동안 5°C, 25°C 및 40°C에서 안정하게 두었다. 이 시간 동안, 샘플 바이알을 2주 및 4주에 꺼내, SE-UHPLC에 의해 응집을 평가하였다. 샘플을 재구성하고, 교반에 의해 혼합하고, 그대로 주사하였다. 고분자량(HMW) 종에 대한 상대 면적% 값을 도 2에서 시간 경과에 따라서 플롯팅하고, 이 데이터는 연구 과정에 걸쳐 응집 불안정이 없다는 것을 시사하는데, 이는 제안된 주기를 이용함으로써 응집이 도입되지 않았다는 결론을 뒷받침한다.

[0098] 칼 피서 적정(수분 함량). 제안된 주기의 건조 효율을 더 정확하게 평가하기 위해, 생성물 케이크의 수분 함량을 칼 피서 적정에 의해 평가하였다. 수각 기준이 5% w/w만큼의 수분 함량을 허용하지만, 2% 미만의 수분 함량이 상당히 바람직하다. 본 발명의 주기를 이용해서 건조시킨 BITE B 생성물 케이크를 최신 기술의 BITE를 이용하여 이전에 생성한 케이크와 비교하였고, 표 1에 나타낸 바와 같이, 수분 함량이 허용 가능하고 경쟁력 있다는 것을 발견하였다.

표 1

동결건조 조건 둘 모두 후의 BITE T의 수분 함량

주기 유형	수분 함량 (%w/w)
이중특이적 항원-결합 분자에 대한 이전의 발생 주기	0.56 ± 0.07
이중특이적 항원-결합 분자에 대한 감소된 주기	0.33

[0099]

[0100] 단백질 제형. 1 mg/mL, 5 mg/mL, 13 mg/mL 또는 23 mg/mL의 농도의 온전한 이중특이적 항원-결합 분자, 10 mM의 L-글루탐산, 9%(w/v)의 수크로스, 0.01%(w/v)의 폴리소르베이트 80(pH 4.2)을 포함하는 단백질 제형을 제조하였

다. 단백질 제형을 동결건조용 바이알에 넣었다(어닐링 단계 없음).

[0101] 실시예 1

[0102] 어닐링 단계를 사용하지 않은 이중특이적 항원-결합 분자 제형의 동결건조

[0103] Schott ISO 6R 유리 바이알로 이루어진 FIH BiTE 플랫폼 조건을 충족시키는 충전된 바이알을 1.3 mL의 용액으로 채우고, D-777 20 mm 탄성중합체 플루오로중합체 마개로 막았다. 주기 연구 및 분석 제어 목적을 위해, G42SuT(10 mM 글루탐산, 9.0% w/w 수크로스, 0.01% 폴리소르베이트 80, pH 4.2)로 지칭되는 제형 완충제를 내내 사용한다. BITE B 약물 제품이 들어 있는 샘플 바이알을 또한 1 mg/mL의 단백질 농도로 G42SuT에서 제형화한다. SE-UHPLC 방법의 경우, 시스템 적합성 목적을 위해 BITE B를 사용한다. 1% 및 5% 수분 함량 표준을 칼 피서 적정을 위한 표준으로서 사용한다.

[0104] 가속화된 동결건조 주기

[0105] 약 32.7시간의 최종 시간으로, 이는 통상적인 동결건조 주기에 비해 대략 67%의 시간 감소를 나타낸다. 또한, 이 주기는 건조 균질성을 더 잘 촉진시키는 것으로 생각되지만 최근에는 동결 건조된 BiTE-유사 분자의 생성물 응집과 상관관계가 있었던, 어닐링으로 알려진 선택적 단계를 제거한다.

[0106] 액체 단백질 제형을 상기에 기재된 바와 같이 제조하고, 동결건조 챔버에 넣었다. 챔버를 0.5°C/분의 속도로 5°C의 로딩 온도에서부터 -45°C까지 냉각시키고, -45°C에서 2시간 동안 유지시켰다. 후속적으로, 0.3°C/분에서 온도 램프 업을 수행하였고, 약 -27°C의 온도 및 100 mTorr의 챔버 압력에서 16.7시간 동안 1차 건조를 행하였다. 0.4°C/분의 속도로 상승한 후 25°C에서, 70 mTorr의 압력에서 8.3시간 동안 70 mTorr에서 2차 건조를 행하였다. 바이알 스톱퍼링을 가능하게 하기 위해서, 동결건조 챔버의 온도를 5°C까지 낮추고, 챔버를 500 mTorr에서 질소로 에어레이션시켰다. 동결건조 단백질 제형이 들어 있는 바이알을 동결건조 챔버에서 꺼내어, 추가 가공 및 분석 시까지 2 내지 8°C에서 저장하였다. 본 발명의 주기를 이용한 전체 주기 시간은 이전의 주기 조건을 이용하는 70시간 초과(정확히: 72.7시간)의 주기 시간에 비해 32.7시간 지속되었다. 표 2는 가속화 및 확립된 동결건조 주기의 파라미터를 나타낸다.

표 2

주기 상	주기 단계	이전의 생성 주기	가속화된 주기
		파라미터	
냉동	로딩 온도	5°C	5°C
	냉동 램프 속도	0.5°C/ 분	0.5°C/ 분
	냉동 온도	-45°C	-45°C
	냉동 시간	2 h	2 h
	이닐링을 위한 가열 램프	0.5°C/ 분	-
	이닐링 온도	-12°C	-
	이닐링 시간	5 h	-
	이닐링 후 냉동 온도	-45°C	-
	이닐링 후 냉동 시간	2 h	-
1차 건조	1차 건조예의 가열 램프	0.33°C/ 분	0.3°C/ 분
	1차 건조 온도	-25°C	-27°C
	1차 건조 챔버 압력	70 mTorr	100 mTorr
	1차 건조 시간	42 h	16.7 h
2차 건조	2차 건조예의 가열 램프 속도	0.1°C/ 분	0.4°C/ 분
	2차 건조 온도	30°C	25°C
	2차 건조 챔버 압력	70 mTorr	70 mTorr
	2차 건조 시간	8 h	8.3 h
저장 조건	저장 온도	5°C	5°C
	스토퍼링을 위한 챔버 압력	500 Torr	500 Torr
	총 순환 시간	72.7 h	32.7 h

[0107]

[0108]

진술한 설명은 오로지 명확한 이해를 위하여 제공된 것이고, 본 발명의 범위 내에서의 변형이 당업자에게 명백할 수 있으므로, 이로부터 불필요하게 제한하는 것으로 이해되어서는 안 된다.

[0109]

본 명세서 및 후속하는 청구범위 전체에 걸쳐, 문맥상 달리 요구되지 않는 한, 단어 "포함하다" 및 "포함한다" 및 "포함하는"과 같은 변형은, 정해진 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 군을 포함하지만, 다른 어떤 정수 또는 단계 또는 정수들 또는 단계들의 군을 배제하지 않음을 시사하는 것으로 이해될 것이다.

[0110]

값의 범위를 기재할 때, 기재하고 있는 특징은 범위 내에서 발견되는 개개 값일 수 있다는 것이 이해되어야 한다. 예를 들어, "약 pH 4 내지 약 pH 6의 pH"는 pH 4, 4.2, 4.6, 5.1, 5.5 등, 및 이러한 값 사이의 임의의 값일 수 있지만, 이들로 제한되지는 않는다. 추가적으로, "약 pH 4 내지 약 pH 6의 pH"는, 당해 제형의 pH가 저장 동안 pH 4 내지 pH 6 범위에서 2 pH 단위로 변한다는 의미로 해석되어서는 안되고, 오히려 값은 용액의 pH에 대해 해당 범위에서 선택될 수 있고, pH는 대략 그 pH에서 완충된 채로 유지된다.

[0111]

용어 "약"이 사용될 때, 열거된 숫자에서 그러한 열거된 숫자의 5%, 10%, 15% 이상을 더하거나 뺀 것을 의미한다. 의도한 실제 변동은 문맥으로부터 결정할 수 있다.

[0112] 본 명세서 전반에 걸쳐, 조성물이 구성요소 또는 물질을 포함하는 것으로 기재되어 있는 경우, 달리 기재되지 않는 한, 조성물은 또한 언급된 구성요소 또는 물질의 임의의 조합으로 본질적으로 구성될 수 있거나 또는 이로 구성될 수 있는 것으로 고려된다. 마찬가지로, 방법이 특정 단계를 포함하는 것으로 기재되어 있는 경우, 달리 기재되지 않는 한, 방법은 또한 언급된 단계의 임의의 조합으로 본질적으로 구성될 수 있거나 또는 이로 구성될 수 있는 것으로 고려된다. 본 명세서에 예시적으로 개시된 본 발명은 본 명세서에 구체적으로 개시되지 않은 임의의 요소 또는 단계의 부재 하에 적합하게 실시될 수 있다.

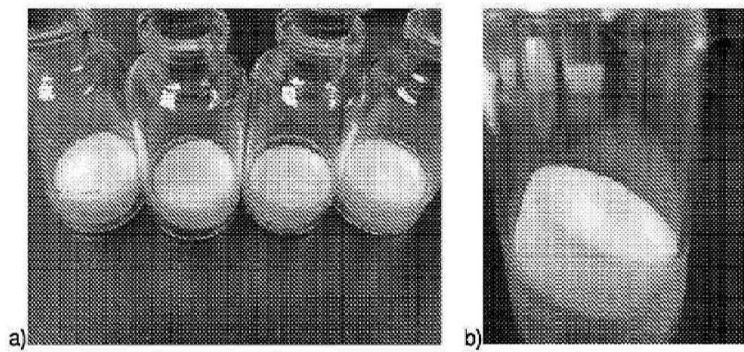
[0113] 본 명세서에 개시된 방법, 및 이의 개별 단계의 실시는 수동으로 및/또는 전자 장비에 의해 제공되는 자동화의 도움으로 또는 이에 의해 수행될 수 있다. 특정 실시형태를 참조하여 절차를 설명하였지만, 당업자는 방법과 관련된 동작을 수행하는 다른 수단이 사용될 수 있음을 용이하게 이해할 것이다. 달리 기재되지 않는 한, 예를 들어, 다양한 단계의 순서는 방법의 범위 또는 범주를 벗어나지 않고 변경될 수 있다. 또한, 개별 단계 중 일부는 조합되거나 생략되거나 추가 단계로 더 세분될 수 있다.

[0114] 본 명세서에 인용된 모든 특허, 간행물 및 참고문헌은 전체가 본 명세서에 참조로 포함된다. 본 개시내용 및 포함된 특허, 간행물 및 참고문헌 사이에 상충이 있는 경우, 본 개시내용이 우선한다.

도면

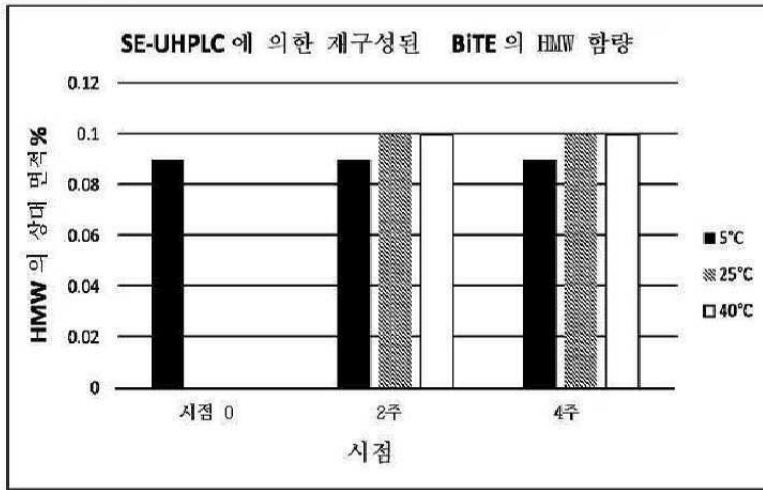
도면1

가속화된 주기를 이용한 거시적 제품 케이크 품질.



도면2

SE-UHPLC 에 의한 건조된 제품 케이크의 응집물 중



서열 목록

SEQUENCE LISTING

<110> Amgen Inc.

<120> ACCELERATED METHOD OF MAKING LYOPHILIZED PROTEIN FORMUALTIONS

<130> 32243/I-56846

<150> US 63/195,265

<151> 2021-06-01

<160> 190

<170> PatentIn version 3.5

<210> 1

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 1

Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

1 5 10

<210> 2

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 2

Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro

1 5

<210> 3

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 3

Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val

1 5

<210> 4

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 4

Lys Tyr Ala Met Asn

1 5

<210> 5

<211> 19

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 5

Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser

1 5 10 15

Val Lys Asp

<210> 6

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 6

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

1 5 10

<210> 7

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Polypeptide

<400> 7

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

1 5 10 15

Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr

20 25 30

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

35 40 45

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 8

<211> 109

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 8

Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly
1 5 10 15
Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly
20 25 30
Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly
35 40 45
Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe
50 55 60
Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val
65 70 75 80
Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn
85 90 95
Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
100 105

<210> 9

<211> 249

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

<223> Synthetic Polypeptide

<400> 9

Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr
20 25 30
Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp
50 55 60
Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr
65 70 75 80

Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr
85 90 95

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp
100 105 110

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val
130 135 140

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

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn
165 170 175

Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly
180 185 190

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
195 200 205

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
210 215 220

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
225 230 235 240

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
245

<210> 10

<211> 17

<212> PRT

<

213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 10

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
1 5 10 15

Ala

<210> 11

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 11

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser

1 5

<210> 12

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 12

Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 13

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 13

Asn Tyr Gly Met Asn

1 5

<210> 14

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 14

Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 15

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 15

Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 16

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 16

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 17

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 17

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 18

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 18

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

1 5 10 15

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser

20 25 30

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

35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 19

<211> 113

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 19

Asp Ile Val Met Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly
1 5 10 15

Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser
20 25 30

Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln
35 40 45

Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile
50 55 60

Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr
65 70 75 80

Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln
85 90 95

Ser Ala His Phe Pro Ile Thr Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile
100 105 110

Lys

<210> 20

<211> 505

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 20

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80

Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
130 135 140

Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160

Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205
 Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 245 250 255
 Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly
 260 265 270

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

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

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

Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
450 455 460

Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 21

<211> 530

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 21

Met Gly Trp Ser Cys Ile Ile Leu Phe Leu Val Ala Thr Ala Thr Gly

1 5 10 15
Val His Ser Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys
20 25 30

Pro Gly Glu Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe
35 40 45

Thr Asn Tyr Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu
50 55 60

Glu Trp Met Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala

65 70 75 80
Asp Lys Phe Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser
85 90 95

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

Tyr Tyr Cys Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe
115 120 125

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

130 135 140
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met
 145 150 155 160
 Thr Gln Ser Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr
 165 170 175
 Ile Asn Cys Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys
 180 185 190
 Asn Ser Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu

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

 260 265 270
 Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln
 275 280 285
 Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe
 290 295 300
 Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu
 305 310 315 320
 Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr

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

Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

385 390 395 400

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

405 410 415

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

420 425 430

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

435 440 445

Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu

450 455 460

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

465 470 475 480

Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln

485 490 495

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

500 505 510

Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His

515 520 525

His His

530

<210> 22

<211> 993

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 22

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

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

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

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

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

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

290 295 300

Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp

355 360 365

Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn

420 425 430

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

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe

485 490 495

Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr

500 505 510

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

515 520 525

Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg

530 535 540
 Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro

 545 550 555 560
 Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala
 565 570 575
 Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val
 580 585 590
 Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr
 595 600 605
 Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr

 610 615 620
 Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu
 625 630 635 640
 Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys
 645 650 655
 Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser
 660 665 670
 Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp

 675 680 685
 Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser
 690 695 700
 Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala
 705 710 715 720
 Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 725 730 735
 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

 740 745 750
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys
 755 760 765
 Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro
 770 775 780

Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser

785 790 795 800

Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp

805 810 815

Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn

820 825 830

Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys

835 840 845

Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu

850 855 860

Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys

865 870 875 880

Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr

885 890 895

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

900 905 910

Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu

915 920 925

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

930 935 940

Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys

945 950 955 960

Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu

965 970 975

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

980 985 990

Lys

<210> 23

<211> 511

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 23

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser

180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

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

210 215 220

Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr

225 230 235 240
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser

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

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

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

 435 440 445
 Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu
 450 455 460
 Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp
 465 470 475 480

Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe
485 490 495
Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His

500 505 510

<210> 24

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 24

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser

1 5 10 15

<210> 25

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 25

Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser

1 5

<210> 26

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 26

Met Gln Ser Thr His Val Pro Arg Thr

1 5

<210> 27

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 27

Asn Tyr Gly Met His

1 5

<210> 28

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 28

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

1 5 10 15

Gly

<210> 29

<211> 15

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 29

Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp Tyr

1 5 10 15

<210> 30

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 30

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 31

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 31

Asp Thr Val Met Thr Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly
1 5 10 15

Gln Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser
20 25 30

Asp Gly Asn Thr Tyr Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro
35 40 45

Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro
50 55 60

Asp Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile
65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser
85 90 95

Thr His Val Pro Arg Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105 110

<210> 32

<211> 251

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 32

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

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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
35 40 45

Ala Val Ile Trp Tyr Asp Gly Ser Asp Lys Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60

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

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Asp Ile Leu Thr Gly Asn Pro Arg Asp Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly
115 120 125

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Thr Val Met Thr
130 135 140

Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
145 150 155 160

Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr
165 170 175

Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
180 185 190

Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
195 200 205

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

210 215 220
 Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Thr His Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
 245 250

<210> 33

<211> 506

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 33

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

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

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

130 135 140
 Gln Thr Pro Leu Ser Ser His Val Thr Leu Gly Gln Pro Ala Ser Ile
 145 150 155 160
 Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Val His Ser Asp Gly Asn Thr Tyr

165 170 175
 Leu Ser Trp Leu Gln Gln Arg Pro Gly Gln Pro Pro Arg Leu Leu Ile
 180 185 190
 Tyr Arg Ile Ser Arg Arg Phe Ser Gly Val Pro Asp Arg Phe Ser Gly
 195 200 205
 Ser Gly Ala Gly Thr Asp Phe Thr Leu Glu Ile Ser Arg Val Glu Ala
 210 215 220
 Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ser Thr His Val Pro Arg
 225 230 235 240
 Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly
 245 250 255
 Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly
 260 265 270
 Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys
 275 280 285
 Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp
 290 295 300
 Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala
 305 310 315 320
 Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn
 325 330 335
 Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val
 340 345 350
 Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr
 355 360 365
 Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val
 385 390 395 400
 Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr
 405 410 415

Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro
420 425 430

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

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

450 455 460

Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu
465 470 475 480

Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val
485 490 495

Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
500 505

<210> 34

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 34

Asp Tyr Tyr Met Thr

1 5

<210> 35

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 35

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

1 5 10 15

Gly

<210> 36

<211> 8

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 36

Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr

1 5

<210> 37

<211

> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 37

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Asn Thr Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 38

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 38

Gly Ala Ser Gly Leu Gln Ser

1 5

<210> 39

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 39

Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Arg Thr

1 5

<210> 40

<211> 117

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 40

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

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

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Val Thr Val Ser Ser

115

<210> 41

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 41

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Lys Ser Phe Pro Arg
85 90 95
Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105
<210> 42
<211> 239
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 42
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
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 Val Ser
130 135 140
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
145 150 155 160

Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
165 170 175
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln 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 Ala Lys
210 215 220
Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
225 230 235
<210> 43
<211> 494
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 43
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Gly
1 5 10 15
Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
20 25 30
Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
35 40 45
Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
50 55 60
Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
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 Val Ser			
130	135	140	
Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly			
145	150	155	160
Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro			
165	170	175	
Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln 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 Ala Lys			
210	215	220	
Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser			
225	230	235	240
Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu			
245	250	255	
Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe			
260	265	270	
Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys			
275	280	285	
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala			
290	295	300	
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp			
305	310	315	320
Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu			
325	330	335	
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser			
340	345	350	
Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val			
355	360	365	

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

370

375

380

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

385

390

395

400

Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser

405

410

415

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

420

425

430

Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg

435

440

445

Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly

450

455

460

Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser

465

470

475

480

Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

485

490

<210> 44

<211> 982

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 44

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

1

5

10

15

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

20

25

30

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

35

40

45

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

50

55

60

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

65				70				75				80			
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys
				85				90				95			
Ala	Arg	Asp	Arg	Asn	Ser	His	Phe	Asp	Tyr	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Leu
				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	Val	Ser
				130				135				140			
Ala	Ser	Val	Gly	Asp	Arg	Val	Thr	Ile	Thr	Cys	Arg	Ala	Ser	Gln	Gly
145				150				155				160			
Ile	Asn	Thr	Trp	Leu	Ala	Trp	Tyr	Gln	Gln	Lys	Pro	Gly	Lys	Ala	Pro
				165				170				175			
Lys	Leu	Leu	Ile	Tyr	Gly	Ala	Ser	Gly	Leu	Gln	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	Ala	Lys
210				215				220							
Ser	Phe	Pro	Arg	Thr	Phe	Gly	Gln	Gly	Thr	Lys	Val	Glu	Ile	Lys	Ser
225				230				235				240			
Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Glu	Val	Gln	Leu	Val	Glu	Ser	Gly	Gly	Gly	Leu
				245				250				255			
Val	Gln	Pro	Gly	Gly	Ser	Leu	Lys	Leu	Ser	Cys	Ala	Ala	Ser	Gly	Phe
				260				265				270			
Thr	Phe	Asn	Lys	Tyr	Ala	Met	Asn	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys
				275				280				285			
Gly	Leu	Glu	Trp	Val	Ala	Arg	Ile	Arg	Ser	Lys	Tyr	Asn	Asn	Tyr	Ala
290				295				300							
Thr	Tyr	Tyr	Ala	Asp	Ser	Val	Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp
				310				315				320			

Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu
 325 330 335
 Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser
 340 345 350
 Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val
 355 360 365
 Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 370 375 380
 Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly
 385 390 395 400
 Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser
 405 410 415
 Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg
 420 425 430
 Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg
 435 440 445
 Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly
 450 455 460
 Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser
 465 470 475 480
 Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly
 485 490 495
 Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu
 500 505 510
 Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr
 515 520 525
 Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val
 530 535 540
 Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val
 545 550 555 560
 Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser

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

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

 690 695 700
 Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser
 705 710 715 720
 Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 725 730 735
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 740 745 750
 Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

 755 760 765
 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 770 775 780
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
 785 790 795 800
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 805 810 815

Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly

820 825 830

Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp

835 840 845

Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

850 855 860

Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu

865 870 875 880

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

885 890 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile

900 905 910

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

915 920 925

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

930 935 940

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

945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu

965 970 975

Ser Leu Ser Pro Gly Lys

980

<210> 45

<211> 982

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 45

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

1 5 10 15

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

20 25 30
 Tyr Met Thr Trp Ile Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Leu
 35 40 45
 Ser Tyr Ile Ser Ser Ser Gly Ser Thr Ile Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Phe
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Asn Ser His Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu
 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 Val Ser
 130 135 140
 Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly
 145 150 155 160
 Ile Asn Thr Trp Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro
 165 170 175
 Lys Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Gly Leu Gln 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 Ala Lys
 210 215 220
 Ser Phe Pro Arg Thr Phe Gly Gln Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser
 225 230 235 240
 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu
 245 250 255
 Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe
 260 265 270

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

275 280 285
Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala

290 295 300
Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp

305 310 315 320
Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu

325 330 335
Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser

340 345 350
Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val

355 360 365
Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

370 375 380
Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly

385 390 395 400
Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser

405 410 415
Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg

420 425 430
Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg

435 440 445
Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly

450 455 460
Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser

465 470 475 480
Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly

485 490 495
Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu

500 505 510
Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr

515 520 525
Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val

530 535 540
Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val

545 550 555 560
Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser

565 570 575
Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu

580 585 590
Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala

595 600 605
Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro

610 615 620
Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln

625 630 635 640
Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala

645 650 655
Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr

660 665 670
Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu

675 680 685
Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser

690 695 700
Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser

705 710 715 720
Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

725 730 735
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

740 745 750
Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu

755 760 765

Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 770 775 780
 Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp

 785 790 795 800
 Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
 805 810 815
 Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly
 820 825 830
 Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
 835 840 845
 Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro

 850 855 860
 Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
 865 870 875 880
 Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
 885 890 895
 Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
 900 905 910
 Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr

 915 920 925
 Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
 930 935 940
 Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
 945 950 955 960
 Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
 965 970 975
 Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980

<210> 46
 <211> 5
 <212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 46

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 47

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 47

Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

1 5 10 15

Asp

<210> 48

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 48

Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 49

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 49

Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser

1 5 10

<210> 50

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 50

Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 51

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 51

Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val

1 5

<210> 52

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 52

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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

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

35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser
115 120 125
<210> 53
<211> 107
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 53
Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln
1 5 10 15
Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr
20 25 30
Ser Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr
35 40 45
Gln Asp Thr Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
50 55 60
Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
65 70 75 80
Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val
85 90 95
Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser
100 105
<210> 54
<211> 247
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 54
Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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						
Gly	Met	His	Trp	Val	Arg	Gln	Ala	Pro	Gly	Lys	Gly	Leu	Glu	Trp	Val	
35					40					45						
Ala	Phe	Ile	Trp	Tyr	Glu	Gly	Ser	Asn	Lys	Tyr	Tyr	Ala	Glu	Ser	Val	
50					55					60						
Lys	Asp	Arg	Phe	Thr	Ile	Ser	Arg	Asp	Asn	Ser	Lys	Asn	Thr	Leu	Tyr	
65					70					75					80	
Leu	Gln	Met	Asn	Ser	Leu	Arg	Ala	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys	
85					90					95						
Ala	Arg	Arg	Ala	Gly	Ile	Ile	Gly	Thr	Ile	Gly	Tyr	Tyr	Tyr	Gly	Met	
100					105					110						
Asp	Val	Trp	Gly	Gln	Gly	Thr	Thr	Val	Thr	Val	Ser	Ser	Gly	Gly	Gly	
115					120					125						
Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Gly	Gly	Gly	Gly	Ser	Ser	Tyr	Glu	Leu	
130					135					140						
Thr	Gln	Pro	Pro	Ser	Val	Ser	Val	Ser	Pro	Gly	Gln	Thr	Ala	Ser	Ile	
145					150					155					160	
Thr	Cys	Ser	Gly	Asp	Arg	Leu	Gly	Glu	Lys	Tyr	Thr	Ser	Trp	Tyr	Gln	
165					170					175						
Gln	Arg	Pro	Gly	Gln	Ser	Pro	Leu	Leu	Val	Ile	Tyr	Gln	Asp	Thr	Lys	
180					185					190						
Arg	Pro	Ser	Gly	Ile	Pro	Glu	Arg	Phe	Ser	Gly	Ser	Asn	Ser	Gly	Asn	
195					200					205						
Thr	Ala	Thr	Leu	Thr	Ile	Ser	Gly	Thr	Gln	Ala	Met	Asp	Glu	Ala	Asp	
210					215					220						
Tyr	Tyr	Cys	Gln	Ala	Trp	Glu	Ser	Ser	Thr	Val	Val	Phe	Gly	Gly	Gly	
225					230					235					240	
Thr	Lys	Leu	Thr	Val	Leu	Ser										
245																

<210> 55

<211> 507

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 55

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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

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

35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu

130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile

145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys

180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn

195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp

210	215	220	
Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly			
225	230	235	240
Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu			
	245	250	255
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu			
	260	265	270
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp			
	275	280	285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg			
	290	295	300
Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp			
305	310	315	320
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln			
	325	330	335
Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg			
	340	345	350
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly			
	355	360	365
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly			
	370	375	380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro			
385	390	395	400
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser			
	405	410	415
Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln			
	420	425	430
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu			
	435	440	445
Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys			
	450	455	460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu His His His His His His
500 505

<210> 56

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 56

Asn Ala Arg Met Gly Val Ser

1 5

<210> 57

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 57

His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser Leu Lys Asn

1 5 10 15

<210> 58

<211> 14

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 58

Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 59

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 59

Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly

1 5 10

<210> 60

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 60

Ala Ala Ser Thr Leu Gln Ser

1 5

<210> 61

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 61

Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr

1 5

<210> 62

<211> 124

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 62

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp
100 105 110

Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
115 120

<210> 63

<

211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 63

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15

Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp
20 25 30

Leu Gly Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile
35 40 45

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

50 55 60

Ser Gly Ser Gly Thr Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80

Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu
85 90 95

Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Glu Ile Lys
100 105

<210> 64

<211> 246

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 64

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser

50 55 60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val

65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr

85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220
Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly
225 230 235 240
Thr Lys Val Glu Ile Lys
245

<210> 65

<211> 501

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 65

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

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

115 120 125
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr
130 135 140
Gln Ser Pro Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile
145 150 155 160
Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Ile Arg Asn Asp Leu Gly Trp Tyr Gln

165 170 175
Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr

180 185 190
Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr

195 200 205
Glu Phe Thr Leu Thr Ile Ser Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala Thr

210 215 220
Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly

225 230 235 240
Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

245 250 255
Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu

260 265 270
Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

275 280 285
Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg

290 295 300
Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp

305 310 315 320
Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln

325 330 335
Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg

340 345 350
His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly

355 360 365
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

370 375 380
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro

385 390 395 400
Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser

405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu
500

<210
> 66
<211> 989
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 66

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

Thr Leu Thr Leu Thr Cys Thr Leu Ser Gly Phe Ser Leu Asn Asn Ala
20 25 30

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

Trp Leu Ala His Ile Phe Ser Asn Asp Glu Lys Ser Tyr Ser Thr Ser
50 55 60

Leu Lys Asn Arg Leu Thr Ile Ser Lys Asp Ser Ser Lys Thr Gln Val
65 70 75 80

Val Leu Thr Met Thr Asn Val Asp Pro Val Asp Thr Ala Thr Tyr Tyr
85 90 95

Cys Ala Arg Ile Val Gly Tyr Gly Ser Gly Trp Tyr Gly Phe Phe Asp
100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Arg Leu Ile Tyr Ala Ala Ser Thr

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Tyr Tyr Cys Leu Gln His Asn Ser Tyr Pro Leu Thr Phe Gly Cys Gly

225 230 235 240

Thr Lys Val Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu

245 250 255

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

260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly

355 360 365
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly

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

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

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

565 570 575
Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

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

625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
660 665 670

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
675 680 685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

690 695 700

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
705 710 715 720

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly
725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

755 760 765

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
770 775 780

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
785 790 795 800

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
805 810 815

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

820 825 830

Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
835 840 845

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys

850 855 860
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
865 870 875 880
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser

885 890 895
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
900 905 910
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
915 920 925
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
930 935 940
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln

945 950 955 960
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
965 970 975
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 67

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 67

Ser Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 68

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 68

Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys Ser

1 5 10 15

<210> 69

<211> 10

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 69

Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 70

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 70

Arg Ala Ser Gln Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 71

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 71

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 72

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 72

Gln Gln Tyr Asp Arg Ser Pro Leu Thr

1 5

<210> 73

<211> 118

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 73

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

Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
 65 70 75 80
 Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Ser Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser
 115

<210> 74

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 74

Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly
 1 5 10 15
 Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Arg Val Asn Asn Asn
 20 25 30
 Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45
Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

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

100 105

<210> 75

<211> 241

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 75

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

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

Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
130 135 140
Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
145 150 155 160
Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
165 170 175
Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
180 185 190

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

<210> 76

<211> 496

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 76

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
1 5 10 15
Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
20 25 30
Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile
35 40 45
Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
50 55 60
Ser Arg Val Thr Ile Ser Val Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu
65 70 75 80

Lys Leu Ser Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
 85 90 95
 Ser Ile Ala Val Thr Gly Phe Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 100 105 110
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 115 120 125

 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 130 135 140
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 145 150 155 160
 Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 180 185 190

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

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

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

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

Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
 385 390 395 400
 Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
 405 410 415
 Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 420 425 430
 Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro
 435 440 445

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

<210> 77

<211> 982

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 77

Gln Val Gln Leu Gln Glu Ser Gly Pro Gly Leu Val Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Thr Val Ser Gly Gly Ser Ile Ser Ser Tyr
 20 25 30
 Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile

35 40 45
 Gly Tyr Val Tyr Tyr Ser Gly Thr Thr Asn Tyr Asn Pro Ser Leu Lys
 50 55 60

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

 Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly Thr Leu
 130 135 140
 Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Val Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln
 145 150 155 160
 Arg Val Asn Asn Asn Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Arg Pro Gly Gln
 165 170 175
 Ala Pro Arg Leu Leu Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile
 180 185 190

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

 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 260 265 270
 Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln Ala Pro
 275 280 285

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
290 295 300

Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
305 310 315 320

Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
325 330 335

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
340 345 350

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

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

Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
385 390 395 400

Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
405 410 415

Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
420 425 430

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro
435 440 445

Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
450 455 460

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
465 470 475 480

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
485 490 495

Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro
500 505 510

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys
515 520 525

Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

530 535 540
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 545 550 555 560
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
 565 570 575

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

 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 645 650 655
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 660 665 670
 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 675 680 685
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 690 695 700

 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 705 710 715 720
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 725 730 735
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 740 745 750
 Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu
 755 760 765

 Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp
 770 775 780

Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp
785 790 795 800
Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly
805 810 815
Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly
820 825 830

Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp
835 840 845
Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro
850 855 860
Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu
865 870 875 880
Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn
885 890 895

Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile
900 905 910
Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr
915 920 925
Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys
930 935 940
Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys
945 950 955 960

Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu
965 970 975
Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 78
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 78

Ser Tyr Gly Met His

1 5

<210> 79

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 79

Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 80

<211> 13

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 80

Asp Arg Gly Thr Ile Phe Gly Asn Tyr Gly Leu Glu Val

1 5 10

<210> 81

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 81

Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Lys Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp

1 5 10 15

<210> 82

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 82

Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser

1 5

<210> 83

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 83

Met Gln Ala Leu Gln Thr Pro Phe Thr

1 5

<210> 84

<211> 122

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 84

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

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

100 105 110

Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 85

<211> 112

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 85

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Lys

20 25 30

Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105 110

<210> 86

<211> 503

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 86

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Lys

20 25 30

Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro
50 55 60

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

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala
85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys
100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln
115 120 125

Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val Val Gln Pro Gly Arg Ser
130 135 140

Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Ser Tyr Gly
145 150 155 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala
165 170 175

Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys
180 185 190

Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr Leu
195 200 205

Gln Met Asn Ser Leu Arg Asp Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Ala
210 215 220

Arg Asp Arg Gly Thr Ile Phe Gly Asn Tyr Gly Leu Glu Val Trp Gly
225 230 235 240

Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val
245 250 255

Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu
260 265 270

Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met
275 280 285

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

290 295 300
 Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val
 305 310 315 320

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

 Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln
 385 390 395 400
 Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys
 405 410 415
 Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val
 420 425 430
 Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys
 435 440 445

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

 <210> 87
 <211> 991
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 87

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

1 5 10 15

Glu Pro Ala Ser Ile Ser Cys Arg Ser Ser Gln Ser Leu Leu His Lys

20 25 30

Asn Ala Phe Asn Tyr Leu Asp Trp Tyr Leu Gln Lys Pro Gly Gln Ser

35 40 45

Pro Gln Leu Leu Ile Tyr Leu Gly Ser Asn Arg Ala Ser Gly Val Pro

50 55 60

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

65 70 75 80

Ser Arg Val Glu Ala Glu Asp Val Gly Val Tyr Tyr Cys Met Gln Ala

85 90 95

Leu Gln Thr Pro Phe Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val Asp Ile Lys

100 105 110

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val Ala

165 170 175

Val Ile Ser Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Arg Asp Arg Gly Thr Ile Phe Gly Asn Tyr Gly Leu Glu Val Trp Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

Val Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys

435 440 445

Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly

450 455 460

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

465 470 475 480

Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly

485 490 495
Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr

500 505 510
Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

515 520 525
Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro

530 535 540
Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val

545 550 555 560
Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr

565 570 575
Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val

580 585 590
Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys

595 600 605
Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser

610 615 620
Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro

625 630 635 640
Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

645 650 655
Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly

660 665 670
Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp

675 680 685
Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp

690 695 700
Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

705 710 715 720
Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly

725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His
755 760 765
Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val
770 775 780
Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr
785 790 795 800
Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu
805 810 815
Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys
820 825 830
Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser
835 840 845
Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys
850 855 860
Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile
865 870 875 880
Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro
885 890 895
Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu
900 905 910
Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn
915 920 925
Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser
930 935 940
Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg
945 950 955 960
Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu
965 970 975
His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

	980	985	990
--	-----	-----	-----

<210> 88

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 88

Asn His Ile Ile His

1	5		
---	---	--	--

<210> 89

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 89

Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe Gln

1	5	10	15
---	---	----	----

Gly

<210> 90

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 90

Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr

1	5	10
---	---	----

<210> 91

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Polypeptide

<400> 91

Gln Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn

1 5 10

<210> 92

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 92

Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr

1 5

<210> 93

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 93

Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr

1 5

<210> 94

<211>

121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 94

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His

20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65						70						75						80
Met	Glu	Leu	Ser	Ser	Leu	Arg	Ser	Glu	Asp	Thr	Ala	Val	Tyr	Tyr	Cys			
					85						90						95	
Ala	Arg	Asp	Gly	Tyr	Tyr	Arg	Asp	Thr	Asp	Val	Leu	Asp	Tyr	Trp	Gly			
					100						105						110	
Gln	Gly	Thr	Leu	Val	Thr	Val	Ser	Ser										
					115						120							

<210> 95

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 95

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

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

<210> 96

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 96

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30
Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160
Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys

<210> 97

<211> 986

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 97

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His

20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

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

180 185 190

Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
 195 200 205
 Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
 210 215 220
 Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
 260 265 270
 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
 275 280 285
 Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
 290 295 300
 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
 325 330 335
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
 340 345 350
 Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
 355 360 365
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
 405 410 415
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
 420 425 430
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly

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

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

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

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

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

690

695

700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

705

710

715

720

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

725

730

735

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

740

745

750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

755

760

765

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

770

775

780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

785

790

795

800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

805

810

815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

820

825

830

Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

835

840

845

His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

850

855

860

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

865

870

875

880

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

885

890

895

Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

900

905

910

Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

915

920

925

Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

930 935 940
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

945 950 955 960
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975

Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 98

<211> 504

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 98

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His
20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr
65 70 75 80

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

Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

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

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

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

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

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

385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly

405 410 415

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

420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly

435 440 445

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

450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val

465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

485 490 495

Val Leu His His His His His His

500

<210> 99

<211> 986

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 99

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn His

20 25 30

Ile Ile His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Tyr Ile Asn Pro Tyr Pro Gly Tyr His Ala Tyr Asn Glu Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Ala Thr Met Thr Ser Asp Thr Ser Thr Ser Thr Val Tyr

65 70 75 80

Met Glu Leu Ser Ser Leu Arg Ser Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Gly Tyr Tyr Arg Asp Thr Asp Val Leu Asp Tyr Trp Gly
100 105 110
Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125
Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
130 135 140
Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Gln
145 150 155 160
Ala Ser Gln Asp Ile Ser Asn Tyr Leu Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
165 170 175
Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Tyr Thr Ser Arg Leu His Thr
180 185 190
Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr
195 200 205
Phe Thr Ile Ser Ser Leu Glu Pro Glu Asp Ile Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Gly Asn Thr Leu Pro Trp Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Val
225 230 235 240
Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
245 250 255
Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
260 265 270
Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln
275 280 285
Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr
290 295 300
Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
305 310 315 320
Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn

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

 385 390 395 400
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
 405 410 415
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
 420 425 430
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
 435 440 445
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu

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

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

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

595 600 605

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

610 615 620

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

660 665 670

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

675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys

755 760 765

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

770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys

785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp

805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

820 825 830
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu

835 840 845
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn

850 855 860
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly

865 870 875 880
Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu

885 890 895
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr

900 905 910
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn

915 920 925
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe

930 935 940
Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn

945 950 955 960
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

965 970 975
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

980 985
<210> 100

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 100

Asp Tyr Tyr Met Tyr

1 5

<210> 101

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 101

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

1 5 10 15

Gly

<210> 102

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 102

Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 103

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 103

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala

1 5 10

<210> 104

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Polypeptide

<400> 104

Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp

1 5

<210> 105

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 105

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr

1 5

<210> 106

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 106

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 107

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 107

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

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

65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 108

<211> 243

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 108

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

1 5 10 15

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

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

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

Leu Thr Ile Ser Ser Val Gln Ser Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys
210 215 220
Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
225 230 235 240
Glu Ile Lys

<210> 109

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 109

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

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

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

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

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

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

 Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp Val Arg Gln

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

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

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

 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
 465 470 475 480
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
 485 490 495
 Val Leu

<210> 110

<211> 986

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 110

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro

165 170 175

Gly Gln Ala Pro Lys Ser Leu Ile Tyr Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp

180 185 190

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

195 200 205

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

210 215 220

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu
 225 230 235 240
 Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser
 245 250 255
 Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala
 260 265 270

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

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

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

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val

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

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

 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 595 600 605
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
 610 615 620
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 625 630 635 640
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 645 650 655

 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 660 665 670
 Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
 675 680 685
 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 690 695 700
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 725 730 735
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 740 745 750
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 755 760 765
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 770 775 780

 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 785 790 795 800
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 805 810 815
 Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
 820 825 830
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 835 840 845

 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 850 855 860
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 865 870 875 880
 Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 885 890 895
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 900 905 910

 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 915 920 925
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 930 935 940
 Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 945 950 955 960
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr

965 970 975
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980 985
 <210> 111
 <211> 984
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 111
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Ile Ile Ser Asp Ala Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile
 50 55 60
 Lys Gly Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ala Lys Asn Ser Leu Tyr
 65 70 75 80
 Leu Gln Met Asn Ser Leu Lys Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr Trp Gly
 100 105 110
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 115 120 125
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
 145 150 155 160
 Ala Ser Gln Asn Val Asp Ala Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175

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

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

 290 295 300
 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
 325 330 335
 Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
 340 345 350
 Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr

 355 360 365
 Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 370 375 380
 Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
 385 390 395 400
 Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
 405 410 415
 Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly

420 425 430
 Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
 435 440 445
 Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
 450 455 460
 Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
 465 470 475 480
 Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr

 485 490 495
 Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
 500 505 510
 Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
 515 520 525
 Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
 530 535 540
 Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

 545 550 555 560
 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
 565 570 575
 Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
 580 585 590
 Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
 595 600 605
 Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

 610 615 620
 Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
 625 630 635 640
 Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
 645 650 655
 Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
 660 665 670

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

675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

705 710 715 720

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

725 730 735

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

740 745 750

Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro

770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val

785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val

805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln

820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln

835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala

850 855 860

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

865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr

885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser

900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr

915 920 925
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr

930 935 940
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

980
<210> 112
<211> 5
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 112

Asp Tyr Tyr Met Tyr
1 5
<210> 113
<211> 17
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 113
Ile Ile Ser Asp Gly Gly Tyr Tyr Thr Tyr Tyr Ser Asp Ile Ile Lys
1 5 10 15
Gly

<210> 114
<211> 12
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 114

Gly Phe Pro Leu Leu Arg His Gly Ala Met Asp Tyr

1 5 10

<210> 115

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 115

Lys Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala

1 5 10

<210> 116

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 116

Ser Ala Ser Tyr Val Tyr Trp

1 5

<210> 117

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 117

Gln Gln Tyr Asp Gln Gln Leu Ile Thr

1 5

<210> 118

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 118

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

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120

<210> 119

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 119

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

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

85 90 95
 Thr Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys
 100 105

 <210> 120
 <211> 243
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 120
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Lys Pro Gly Glu
 1 5 10 15
 Ser Leu Arg Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Ser Asp Tyr
 20 25 30
 Tyr Met Tyr Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
 35 40 45

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

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

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

Glu Ile Lys

<210> 121

<211> 498

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 121

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

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

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro
 130 135 140
 Ser Ser Leu Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Lys
 145 150 155 160
 Ala Ser Gln Asn Val Asp Thr Asn Val Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175

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

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

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

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

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

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

Val Leu

<210> 122

<211> 986

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 122

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

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

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

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

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

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

 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
 305 310 315 320

Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn
325 330 335

Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn
340 345 350

Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr
355 360 365

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

Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr
385 390 395 400

Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly
405 410 415

Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly
420 425 430

Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly
435 440 445

Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu
450 455 460

Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val
465 470 475 480

Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr
485 490 495

Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
500 505 510

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
515 520 525

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
530 535 540

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
545 550 555 560

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu

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

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

 Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
 690 695 700
 Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
 705 710 715 720
 Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 725 730 735
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 740 745 750

 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
 755 760 765
 Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
 770 775 780
 Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
 785 790 795 800
 Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
 805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu
820 825 830
Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
835 840 845
His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
850 855 860
Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
885 890 895
Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
900 905 910
Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
915 920 925
Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
945 950 955 960
Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
965 970 975
Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 123

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 123

Thr Tyr Ala Met Ser

1 5

<210

> 124

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 124

Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val Glu

1 5 10 15

Gly

<210> 125

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 125

His Asp Tyr Ser Asn Tyr Pro Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 126

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 126

Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr Tyr Leu Ala

1 5 10

<210> 127

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 127

Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr

1 5

<210> 128

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 128

Gln Gln Tyr Gly Asp Leu Pro Phe Thr

1 5

<210> 129

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 129

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Lys His Asp Tyr Ser Asn Tyr Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 130

<211> 108

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 130

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

1 5 10 15

Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr

20 25 30

Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Leu Leu

35 40 45

Ile Tyr Gly Ala Ser Ser Arg Ala Thr Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser

50 55 60

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

65 70 75 80

Pro Glu Asp Phe Ala Val Tyr Ser Cys Gln Gln Tyr Gly Asp Leu Pro

85 90 95

Phe Thr Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Glu Ile Lys

100 105

<210> 131

<211> 986

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 131

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

1 5 10 15

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

20 25 30

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

35 40 45

Ser Ala Ile Ser Gly Ser Gly Gly Arg Thr Phe Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Lys His Asp Tyr Ser Asn Tyr Pro Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln
 100 105 110

 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Ile Val Leu Thr Gln Ser Pro Gly
 130 135 140
 Thr Leu Ser Leu Ser Pro Gly Glu Arg Ala Thr Leu Ser Cys Arg Ala
 145 150 155 160
 Ser Gln Ser Val Arg Ser Thr Tyr Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro
 165 170 175

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

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

 Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr
 305 310 315 320
 Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn

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

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

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

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

 Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
 565 570 575

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
580 585 590

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
595 600 605

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

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
625 630 635 640

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
645 650 655

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
660 665 670

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
675 680 685

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
690 695 700

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
705 710 715 720

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
725 730 735

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
740 745 750

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys
755 760 765

Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro
770 775 780

Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys
785 790 795 800

Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp
805 810 815

Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu

820 825 830
 Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu
 835 840 845
 His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn
 850 855 860
 Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly
 865 870 875 880

Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu
 885 890 895
 Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr
 900 905 910
 Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn
 915 920 925
 Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe
 930 935 940

Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn
 945 950 955 960
 Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr
 965 970 975
 Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980 985

<210> 132

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 132

Gly Tyr Tyr Met His

1 5

<210

> 133

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 133

Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe Gln

1 5 10 15

Gly

<210> 134

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 134

Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met Asp Val

1 5 10 15

<210> 135

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 135

Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala

1 5 10

<210> 136

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 136

Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser

1 5

<210> 137

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 137

Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr

1 5

<210> 138

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 138

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 139

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 139

Asp Ile Gln Met Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly
1 5 10 15
Asp Arg Val Thr Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp
20 25 30
Leu Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile
35 40 45
Tyr Thr Ala Ser Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly
50 55 60
Ser Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro
65 70 75 80
Glu Asp Phe Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile
85 90 95
Thr Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
100 105

<210> 140

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 140

Gln Val Gln Leu Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys Pro Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys

85 90 95
Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
130 135 140

Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr
165 170 175

Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser
180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205

Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys
225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245

<210> 141

<211> 502

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 141

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45
 Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
 50 55 60
 Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr
 65 70 75 80
 Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
 85 90 95
 Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
 100 105 110

 Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
 130 135 140
 Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
 145 150 155 160
 Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr
 165 170 175

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

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

Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
290 295 300

Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys
305 310 315 320

Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu
325 330 335

Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val
340 345 350

Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp
355 360 365

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

Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
385 390 395 400

Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
405 410 415

Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
420 425 430

Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
435 440 445

Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
450 455 460

Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
485 490 495

Thr Lys Leu Thr Val Leu
500

<210> 142

<211> 990

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 142

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys

225 230 235 240
 Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln
 245 250 255
 Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys
 260 265 270
 Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn
 275 280 285
 Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile
 290 295 300

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

 Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 370 375 380
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu
 385 390 395 400
 Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly
 405 410 415
 Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln
 420 425 430

 Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe
 435 440 445
 Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly
 450 455 460
 Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu
 465 470 475 480

Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly
 485 490 495

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

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

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

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

725 730 735
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr
 755 760 765

Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe
 770 775 780

Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 785 790 795 800

Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 805 810 815

Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 820 825 830

Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val
 835 840 845

Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 850 855 860

Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 865 870 875 880

Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 885 890 895

Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val
 900 905 910

Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 915 920 925

Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 930 935 940

Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 945 950 955 960

Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His
 965 970 975

Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

980 985 990

<210> 143

<211> 125

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 143

Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys His Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser

115 120 125

<210> 144

<211> 107

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220>

><223> Synthetic Polypeptide

<400> 144

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

1 5 10 15

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

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

<210> 145

<211> 247

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 145

Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys His Gly Ala

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

65 70 75 80
Met Glu Leu Ser Arg Leu Arg Ser Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Gln Met
130 135 140
Thr Gln Ser Pro Ser Ser Val Ser Ala Ser Val Gly Asp Arg Val Thr
145 150 155 160
Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr
165 170 175
Gln Gln Lys Pro Gly Lys Ala Pro Lys Leu Leu Ile Tyr Thr Ala Ser
180 185 190
Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly
195 200 205
Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Arg Ser Leu Gln Pro Glu Asp Phe Ala
210 215 220
Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys
225 230 235 240
Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245
<210> 146
<211> 502
<212> PRT
<213> Artificial Sequence
<220><223> Synthetic Polypeptide
<400> 146
Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys His Gly Ala
1 5 10 15
Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr
20 25 30
Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe
50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys

225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

245 250 255

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

260 265 270

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

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu

 325 330 335
Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

 340 345 350
Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp

 355 360 365
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

 370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu

385 390 395 400
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly

 405 410 415
Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

 420 425 430
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe

 435 440 445
Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly

 450 455 460
Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu

465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly

 485 490 495
Thr Lys Leu Thr Val Leu

500

<210> 147

<211> 990

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 147

Gln Val Gln Met Val Gln Ser Gly Ala Glu Val Lys Lys His Gly Ala

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Gly Tyr

20 25 30

Tyr Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Pro Asn Ser Gly Gly Thr Lys Tyr Ala Gln Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Arg Asp Thr Ser Ile Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Asp Arg Ile Thr Val Ala Gly Thr Tyr Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

Ile Thr Cys Arg Ala Ser Gln Gly Val Asn Asn Trp Leu Ala Trp Tyr

165 170 175

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

180 185 190

Ser Leu Gln Ser Gly Val Pro Ser Arg Phe Ser Gly Ser Gly Ser Gly

195 200 205

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

210 215 220

Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ala Asn Ser Phe Pro Ile Thr Phe Gly Cys

225 230 235 240

Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln

245 250 255
Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys

260 265 270
Leu Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn

275 280 285
Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile

290 295 300
Arg Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys

305 310 315 320
Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu

325 330 335
Gln Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val

340 345 350
Arg His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp

355 360 365
Gly Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly

370 375 380
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu

385 390 395 400
Pro Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly

405 410 415
Ser Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln

420 425 430
Gln Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe

435 440 445
Leu Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly

450 455 460
Lys Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu

465 470 475 480
Tyr Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly

485 490 495

Thr Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys
500 505 510

Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
515 520 525

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
530 535 540

Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
545 550 555 560

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
565 570 575

Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
580 585 590

Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
595 600 605

Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
610 615 620

Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
625 630 635 640

Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
645 650 655

Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
660 665 670

Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
675 680 685

Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
690 695 700

Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
705 710 715 720

His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly
725 730 735

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

740 745 750
 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr
 755 760 765
 Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe

770 775 780
 Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro
 785 790 795 800
 Glu Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val
 805 810 815
 Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr
 820 825 830
 Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val

835 840 845
 Leu Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys
 850 855 860
 Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser
 865 870 875 880
 Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro
 885 890 895
 Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val

900 905 910
 Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly
 915 920 925
 Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp
 930 935 940
 Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp
 945 950 955 960
 Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His

965 970 975
 Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980 985 990

<210> 148

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 148

Asn His Gly Met His

1 5

<210> 149

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 149

Gly Ile Trp Ser Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 150

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 150

Ala Thr Tyr Thr Thr Gly Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 151

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 151

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 152

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 152

Gln Asp Ala Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 153

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 153

Gln Ala Phe His Gln Ser Thr Trp Val

1 5

<210> 154

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 154

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Thr Thr Gly Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 155

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 155

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

Gln Asp Ala Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Phe His Gln Ser Thr Trp Val

85 90 95

Phe Gly Cys Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 156

<211> 985

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 156

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Asp Ala Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Thr Thr Gly Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

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

115 120 125

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro

130 135 140

Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly

145 150 155 160

Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly

165 170 175

Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr Gln Asp Ala Lys Arg Pro Ser Gly

180 185 190

Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu

195 200 205

Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln

210 215 220

Ala Phe His Gln Ser Thr Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Gln Leu Thr

225 230 235 240

Val Leu Ser Gly 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 Met 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 Ser 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 Gly 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 Gly 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 Ala 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 Val 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 Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 500 505 510
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 515 520 525
 Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
 530 535 540
 Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
 545 550 555 560
 Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
 565 570 575
 Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
 580 585 590
 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 595 600 605
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 610 615 620
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 625 630 635 640
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 645 650 655
 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 660 665 670
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 675 680 685
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 690 695 700
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 705 710 715 720
 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 725 730 735
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

740 745 750
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro

755 760 765
Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys

770 775 780
Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val

785 790 795 800
Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr

805 810 815
Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu

820 825 830
Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His

835 840 845
Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys

850 855 860
Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln

865 870 875 880
Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met

885 890 895
Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro

900 905 910
Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn

915 920 925
Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu

930 935 940
Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val

945 950 955 960
Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln

965 970 975
Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

980 985

<210> 157

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 157

Asn His Ala Met His

1 5

<210> 158

<211> 17

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 158

Gly Ile Trp Ser Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val Lys

1 5 10 15

Gly

<210> 159

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 159

Ala Thr Tyr Thr Thr Gly Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 160

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 160

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 161

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223>

> Synthetic Polypeptide

<400> 161

Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 162

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 162

Gln Ala Tyr Asp Ala Ser Thr Trp Val

1 5

<210> 163

<211> 121

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 163

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Ala Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Gly Ile Trp Ser Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Ala Thr Tyr Thr Thr Gly Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly

100 105 110

Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 164

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 164

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

20 25 30

Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Ser Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr

35 40 45

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

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Tyr Asp Ala Ser Thr Trp Val

85 90 95

Phe Gly Cys Gly Thr Gln Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 165

<211> 985

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 165

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

1 5 10 15

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

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

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

 Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln
 210 215 220
 Ala Tyr Asp Ala Ser Thr Trp Val Phe Gly Cys Gly Thr Gln Leu Thr
 225 230 235 240
 Val Leu Ser Gly 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 Met 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 Ser 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 Gly 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 Gly 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 Ala 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 Val 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 Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala

500 505 510
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 515 520 525

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

 Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
 595 600 605
 Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
 610 615 620
 Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
 625 630 635 640
 Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
 645 650 655

 Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
 660 665 670
 Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
 675 680 685
 Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
 690 695 700
 Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
 705 710 715 720

 Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly
 725 730 735
 Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 740 745 750

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro
755 760 765

Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys
770 775 780

Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val
785 790 795 800

Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr
805 810 815

Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu
820 825 830

Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His
835 840 845

Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys
850 855 860

Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln
865 870 875 880

Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met
885 890 895

Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro
900 905 910

Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn
915 920 925

Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu
930 935 940

Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val
945 950 955 960

Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln
965 970 975

Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 166

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 166

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 167

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 167

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

1 5 10 15

<210> 168

<211> 12

<212>

> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 168

Lys Lys Tyr Ser Thr Val Trp Ser Tyr Phe Asp Asn

1 5 10

<210> 169

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 169

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Ser

1 5 10

<210> 170

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 170

Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 171

<211> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 171

Gln Ala Trp Gly Ser Ser Thr Ala Val

1 5

<210> 172

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 172

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Lys Lys Tyr Ser Thr Val Trp Ser Tyr Phe Asp Asn Trp Gly Gln

100 105 110
 Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser
 115 120
 <210> 173
 <211> 106
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 173
 Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Ser Ser Val Ser Val Pro Pro Gly Gln
 1 5 10 15
 Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala
 20 25 30
 Ser Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Val Leu Val Ile Tyr
 35 40 45
 Gln Asp Arg Lys Arg Pro Ser Gly Val Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser
 50 55 60
 Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met
 65 70 75 80
 Asp Glu Ala Asp Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Gly Ser Ser Thr Ala Val
 85 90 95
 Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu
 100 105
 <210> 174
 <211> 984
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 174
 Gln Val Gln Leu Gln Gln Trp Gly Ala Gly Leu Leu Lys Pro Ser Glu
 1 5 10 15
 Thr Leu Ser Leu Thr Cys Ala Val Tyr Gly Gly Ser Phe Ser Gly Tyr

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

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

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

 210 215 220
 Trp Gly Ser Ser Thr Ala Val Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val
 225 230 235 240
 Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly
 245 250 255
 Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu Ser Cys Ala Ala Ser
 260 265 270

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

275 280 285

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly

340 345 350

Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val

355 360 365

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

370 375 380

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

385 390 395 400

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

405 410 415

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

420 425 430

Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro

435 440 445

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

450 455 460

Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp

465 470 475 480

Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

485 490 495

Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala Pro

500 505 510

Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro Lys

515 520 525
Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val Val

530 535 540
Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
545 550 555 560

Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
565 570 575
Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
580 585 590
Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu

595 600 605
Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg

610 615 620
Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
625 630 635 640
Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
645 650 655
Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys

660 665 670
Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser

675 680 685
Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
690 695 700
Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
705 710 715 720
Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly

725 730 735
Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser

740 745 750
Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
755 760 765

Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
770 775 780
Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800
Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815
Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830
Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845
Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860
Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880
Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895
Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910
Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925
Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940
Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960
Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975
Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 175

<211> 5

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 175

Gly Tyr Tyr Trp Ser

1 5

<210> 176

<211> 16

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 176

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

1 5 10 15

<210> 177

<211> 12

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<

<400> 177

Lys Lys Tyr Ser Thr Val Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr

1 5 10

<210> 178

<211> 11

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 178

Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala Asn

1 5 10

<210> 179

<211> 7

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 179

His Asp Asn Lys Arg Pro Ser

1 5

<210> 180

<211>

> 9

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 180

Gln Ala Tyr Gly Ile Ser Ser Ala Val

1 5

<210> 181

<211> 120

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 181

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile

35 40 45

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

50 55 60

Ser Arg Val Thr Ile Ser Leu Asp Thr Ser Lys Asn Gln Phe Ser Leu

65 70 75 80

Lys Leu Asn Ser Val Thr Ala Ala Asp Thr Ala Val Tyr Phe Cys Ala

85 90 95

Arg Lys Lys Tyr Ser Thr Val Trp Ser Tyr Phe Asp Tyr Trp Gly Gln

100 105 110

Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser

115 120

<210> 182

<211> 106

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 182

Ser Tyr Glu Leu Thr Gln Pro Ala Ser Ala Ser Val Ser Pro Gly Gln

1 5 10 15

Thr Ala Ser Ile Thr Cys Ser Gly Asp Lys Leu Gly Asp Lys Tyr Ala

20 25 30

Asn Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ser Pro Ile Leu Val Ile Tyr

35 40 45

His Asp Asn Lys Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser

50 55 60

Asn Ser Gly Asn Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met

65 70 75 80

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

85 90 95

Phe Gly Cys Gly Thr Lys Leu Thr Val Leu

100 105

<210> 183

<211> 984

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 183

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

1 5 10 15

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

20 25 30

Tyr Trp Ser Trp Ile Arg Gln Pro Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Ile

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

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

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

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

Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val Ala Arg Ile Arg Ser Lys Tyr Asn Asn
 290 295 300
 Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser
 305 310 315 320
 Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln Met Asn Asn Leu Lys
 325 330 335
 Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg His Gly Asn Phe Gly
 340 345 350

 Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly Gln Gly Thr Leu Val
 355 360 365
 Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro Ser Leu Thr Val Ser
 385 390 395 400
 Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser Ser Thr Gly Ala Val
 405 410 415

 Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln Lys Pro Gly Gln Ala
 420 425 430
 Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu Ala Pro Gly Thr Pro
 435 440 445
 Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys Ala Ala Leu Thr Leu
 450 455 460
 Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr Tyr Cys Val Leu Trp
 465 470 475 480

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

530 535 540
 Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val Asp
 545 550 555 560
 Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln Tyr
 565 570 575
 Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln Asp
 580 585 590
 Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala Leu
 595 600 605

 Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro Arg
 610 615 620
 Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr Lys
 625 630 635 640
 Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser Asp
 645 650 655
 Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr Lys
 660 665 670

 Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr Ser
 675 680 685
 Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe Ser
 690 695 700
 Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys Ser
 705 710 715 720
 Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly
 725 730 735

 Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
 740 745 750
 Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro Cys Pro Ala
 755 760 765
 Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro Pro Lys Pro
 770 775 780

Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr Cys Val Val
785 790 795 800

Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn Trp Tyr Val
805 810 815

Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys Glu Glu Gln
820 825 830

Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val Leu His Gln
835 840 845

Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser Asn Lys Ala
850 855 860

Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys Gly Gln Pro
865 870 875 880

Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu Glu Met Thr
885 890 895

Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe Tyr Pro Ser
900 905 910

Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu Asn Asn Tyr
915 920 925

Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe Phe Leu Tyr
930 935 940

Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly Asn Val Phe
945 950 955 960

Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr Thr Gln Lys
965 970 975

Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980

<210> 184

<211> 989

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 184

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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
Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Gly Leu Glu Trp Val
35 40 45
Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
50 55 60
Lys Asp Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asn Ser Lys Asn Thr Leu Tyr
65 70 75 80
Leu Gln Met Asn Ser Leu Arg Ala Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met
100 105 110
Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
115 120 125
Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
130 135 140
Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
145 150 155 160
Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln
165 170 175
Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys
180 185 190
Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn
195 200 205
Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
210 215 220
Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro

385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser

405 410 415

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

420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu

435 440 445

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

450 455 460

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

465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

485 490 495
Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro

500 505 510
Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe

515 520 525
Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val

530 535 540
Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

545 550 555 560
Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro

565 570 575
Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr

580 585 590
Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

595 600 605
Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

610 615 620
Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg

625 630 635 640
Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly

645 650 655
Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

660 665 670
Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser

675 680 685
Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

690 695 700
Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

705 710 715 720
Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly

725 730 735

Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser
740 745 750
Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys
755 760 765
Pro Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu
770 775 780
Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu
785 790 795 800
Val Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys
805 810 815
Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys
820 825 830
Pro Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu
835 840 845
Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
850 855 860
Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys
865 870 875 880
Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
885 890 895
Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
900 905 910
Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
915 920 925
Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly
930 935 940
Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
945 950 955 960
Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
965 970 975
His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys

980 985

<210> 185

<211> 987

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 185

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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

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

35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu

130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile

145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys

180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn

195 200 205
 Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp
 210 215 220
 Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Gly Gly
 225 230 235 240
 Thr Lys Leu Thr Val Leu Ser Gly Gly Gly Gly Ser Glu Val Gln Leu
 245 250 255
 Val Glu Ser Gly Gly Gly Leu Val Gln Pro Gly Gly Ser Leu Lys Leu
 260 265 270

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

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

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

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe
545 550 555 560

Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
565 570 575

Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val
595 600 605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala
610 615 620

Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg
625 630 635 640

Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
645 650 655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
660 665 670

Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
675 680 685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

690 695 700
 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 705 710 715 720

 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 725 730 735
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 740 745 750
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 755 760 765
 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 770 775 780

 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 785 790 795 800
 Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
 805 810 815
 Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys
 820 825 830
 Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val
 835 840 845

 Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
 850 855 860
 Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
 865 870 875 880
 Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
 885 890 895
 Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
 900 905 910

 Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
 915 920 925
 Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
 930 935 940

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
 945 950 955 960
 Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
 965 970 975

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980 985

<210> 186

<211> 501

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 186

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val
 50 55 60

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

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

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly
 115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu
 130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile
 145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys

180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn

195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp

210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Cys Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly

355 360 365

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

370 375 380

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro

385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser

405 410 415
Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln

420 425 430
Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu

435 440 445
Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys

450 455 460
Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr

465 470 475 480
Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

485 490 495
Lys Leu Thr Val Leu

500

<210> 187

<211> 989

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 187

Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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

Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val

35 40 45

Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50 55 60

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

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met

100 105 110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115 120 125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu

130 135 140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile

145 150 155 160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln

165 170 175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys

180 185 190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn

195 200 205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp

210 215 220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Cys Gly

225 230 235 240

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

245 250 255

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

260 265 270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

275 280 285

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

290 295 300

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

305 310 315 320

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

325 330 335

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

340 345 350
 His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly

 355 360 365
 Gln Gly Thr Leu Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 370 375 380
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
 385 390 395 400
 Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
 405 410 415
 Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln

 420 425 430
 Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
 435 440 445
 Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
 450 455 460
 Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
 465 470 475 480
 Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr

 485 490 495
 Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
 500 505 510
 Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
 515 520 525
 Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
 530 535 540
 Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

 545 550 555 560
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 565 570 575
 Cys Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr
 580 585 590

Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val

595

600

605

Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala

610

615

620

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

625

630

635

640

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

645

650

655

Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro

660

665

670

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

675

680

685

Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln

690

695

700

Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His

705

710

715

720

Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys Gly Gly Gly Gly

725

730

735

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

740

745

750

Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys

755

760

765

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

770

775

780

Phe Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu

785

790

795

800

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

805

810

815

Phe Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys

820

825

830

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

835 840 845
 Thr Val Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys
 850 855 860
 Val Ser Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys

 865 870 875 880
 Ala Lys Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser
 885 890 895
 Arg Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys
 900 905 910
 Gly Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln
 915 920 925
 Pro Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly

 930 935 940
 Ser Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln
 945 950 955 960
 Gln Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn
 965 970 975
 His Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
 980 985
 <210> 188
 <211> 987
 <212> PRT
 <213> Artificial Sequence
 <220>
 ><223> Synthetic Polypeptide
 <400> 188
 Gln Val Gln Leu Val Glu Ser Gly Gly Gly Val 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
 Gly Met His Trp Val Arg Gln Ala Pro Gly Lys Cys Leu Glu Trp Val
 35 40 45
 Ala Phe Ile Trp Tyr Glu Gly Ser Asn Lys Tyr Tyr Ala Glu Ser Val

50

55

60

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

65

70

75

80

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

85

90

95

Ala Arg Arg Ala Gly Ile Ile Gly Thr Ile Gly Tyr Tyr Tyr Gly Met

100

105

110

Asp Val Trp Gly Gln Gly Thr Thr Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly

115

120

125

Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Ser Tyr Glu Leu

130

135

140

Thr Gln Pro Pro Ser Val Ser Val Ser Pro Gly Gln Thr Ala Ser Ile

145

150

155

160

Thr Cys Ser Gly Asp Arg Leu Gly Glu Lys Tyr Thr Ser Trp Tyr Gln

165

170

175

Gln Arg Pro Gly Gln Ser Pro Leu Leu Val Ile Tyr Gln Asp Thr Lys

180

185

190

Arg Pro Ser Gly Ile Pro Glu Arg Phe Ser Gly Ser Asn Ser Gly Asn

195

200

205

Thr Ala Thr Leu Thr Ile Ser Gly Thr Gln Ala Met Asp Glu Ala Asp

210

215

220

Tyr Tyr Cys Gln Ala Trp Glu Ser Ser Thr Val Val Phe Gly Cys Gly

225

230

235

240

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

245

250

255

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

260

265

270

Ser Cys Ala Ala Ser Gly Phe Thr Phe Asn Lys Tyr Ala Met Asn Trp

275

280

285

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

290

295

300

Ser Lys Tyr Asn Asn Tyr Ala Thr Tyr Tyr Ala Asp Ser Val Lys Asp
305 310 315 320

Arg Phe Thr Ile Ser Arg Asp Asp Ser Lys Asn Thr Ala Tyr Leu Gln
325 330 335

Met Asn Asn Leu Lys Thr Glu Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys Val Arg
340 345 350

His Gly Asn Phe Gly Asn Ser Tyr Ile Ser Tyr Trp Ala Tyr Trp Gly
355 360 365

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

Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gln Thr Val Val Thr Gln Glu Pro
385 390 395 400

Ser Leu Thr Val Ser Pro Gly Gly Thr Val Thr Leu Thr Cys Gly Ser
405 410 415

Ser Thr Gly Ala Val Thr Ser Gly Asn Tyr Pro Asn Trp Val Gln Gln
420 425 430

Lys Pro Gly Gln Ala Pro Arg Gly Leu Ile Gly Gly Thr Lys Phe Leu
435 440 445

Ala Pro Gly Thr Pro Ala Arg Phe Ser Gly Ser Leu Leu Gly Gly Lys
450 455 460

Ala Ala Leu Thr Leu Ser Gly Val Gln Pro Glu Asp Glu Ala Glu Tyr
465 470 475 480

Tyr Cys Val Leu Trp Tyr Ser Asn Arg Trp Val Phe Gly Gly Gly Thr
485 490 495

Lys Leu Thr Val Leu Gly Gly Gly Gly Asp Lys Thr His Thr Cys Pro
500 505 510

Pro Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe
515 520 525

Pro Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val
530 535 540

Thr Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe

545 550 555 560
 Asn Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro
 565 570 575

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

 Glu Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly
 645 650 655
 Phe Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro
 660 665 670
 Glu Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser
 675 680 685
 Phe Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln
 690 695 700

 Gly Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His
 705 710 715 720
 Tyr Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Gly Gly Gly Ser Gly
 725 730 735
 Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly Gly
 740 745 750
 Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Lys Thr His Thr Cys Pro Pro
 755 760 765

 Cys Pro Ala Pro Glu Leu Leu Gly Gly Pro Ser Val Phe Leu Phe Pro
 770 775 780
 Pro Lys Pro Lys Asp Thr Leu Met Ile Ser Arg Thr Pro Glu Val Thr
 785 790 795 800

Cys Val Val Val Asp Val Ser His Glu Asp Pro Glu Val Lys Phe Asn
805 810 815

Trp Tyr Val Asp Gly Val Glu Val His Asn Ala Lys Thr Lys Pro Cys
820 825 830

Glu Glu Gln Tyr Gly Ser Thr Tyr Arg Cys Val Ser Val Leu Thr Val
835 840 845

Leu His Gln Asp Trp Leu Asn Gly Lys Glu Tyr Lys Cys Lys Val Ser
850 855 860

Asn Lys Ala Leu Pro Ala Pro Ile Glu Lys Thr Ile Ser Lys Ala Lys
865 870 875 880

Gly Gln Pro Arg Glu Pro Gln Val Tyr Thr Leu Pro Pro Ser Arg Glu
885 890 895

Glu Met Thr Lys Asn Gln Val Ser Leu Thr Cys Leu Val Lys Gly Phe
900 905 910

Tyr Pro Ser Asp Ile Ala Val Glu Trp Glu Ser Asn Gly Gln Pro Glu
915 920 925

Asn Asn Tyr Lys Thr Thr Pro Pro Val Leu Asp Ser Asp Gly Ser Phe
930 935 940

Phe Leu Tyr Ser Lys Leu Thr Val Asp Lys Ser Arg Trp Gln Gln Gly
945 950 955 960

Asn Val Phe Ser Cys Ser Val Met His Glu Ala Leu His Asn His Tyr
965 970 975

Thr Gln Lys Ser Leu Ser Leu Ser Pro Gly Lys
980 985

<210> 189

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 189

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

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr
20 25 30
Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Cys Leu Glu Trp Met
35 40 45
Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe
50 55 60
Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr
65 70 75 80
Met Glu Ile Arg Asn Leu Gly Gly Asp Asp Thr Ala Val Tyr Tyr Cys
85 90 95
Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp
100 105 110
Gly Gln Gly Thr Ser Val Thr Val Ser Ser Gly Gly Gly Gly Ser Gly
115 120 125
Gly Gly Gly Ser Gly Gly Gly Gly Ser Asp Ile Val Met Thr Gln Ser
130 135 140
Pro Asp Ser Leu Thr Val Ser Leu Gly Glu Arg Thr Thr Ile Asn Cys
145 150 155 160
Lys Ser Ser Gln Ser Val Leu Asp Ser Ser Thr Asn Lys Asn Ser Leu
165 170 175
Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser
180 185 190
Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser
195 200 205
Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
210 215 220
Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
225 230 235 240
Phe Gly Cys Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
245 250
<210> 190

<211> 250

<212> PRT

<213> Artificial Sequence

<220><223> Synthetic Polypeptide

<400> 190

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

1 5 10 15

Ser Val Lys Val Ser Cys Lys Ala Ser Gly Tyr Thr Phe Thr Asn Tyr

20 25 30

Gly Met Asn Trp Val Lys Gln Ala Pro Gly Gln Gly Leu Glu Trp Met

35 40 45

Gly Trp Ile Asn Thr Tyr Thr Gly Glu Pro Thr Tyr Ala Asp Lys Phe

50 55 60

Gln Gly Arg Val Thr Met Thr Thr Asp Thr Ser Thr Ser Thr Ala Tyr

65 70 75 80

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

85 90 95

Ala Arg Trp Ser Trp Ser Asp Gly Tyr Tyr Val Tyr Phe Asp Tyr Trp

100 105 110

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

115 120 125

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

130 135 140

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

145 150 155 160

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

165 170 175

Ala Trp Tyr Gln Gln Lys Pro Gly Gln Pro Pro Lys Leu Leu Leu Ser

180 185 190

Trp Ala Ser Thr Arg Glu Ser Gly Ile Pro Asp Arg Phe Ser Gly Ser

195 200 205

Gly Ser Gly Thr Asp Phe Thr Leu Thr Ile Asp Ser Pro Gln Pro Glu
 210 215 220
 Asp Ser Ala Thr Tyr Tyr Cys Gln Gln Ser Ala His Phe Pro Ile Thr
 225 230 235 240
 Phe Gly Gln Gly Thr Arg Leu Glu Ile Lys
 245 250